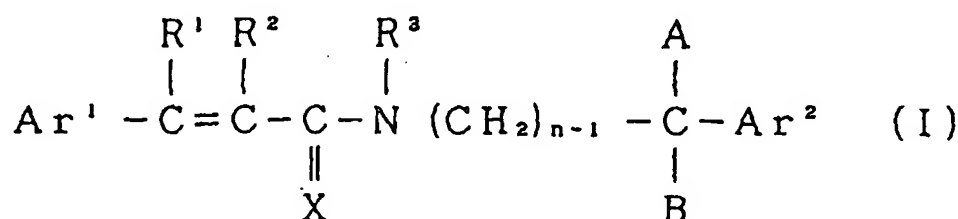




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 213/57, 213/56, 213/61, 213/80, 213/66, 213/59, 401/12, A61K 31/535, 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/05109</p> <p>(43) 国際公開日 1999年2月4日 (04.02.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03312</p> <p>(22) 国際出願日 1998年7月24日 (24.07.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/200169 1997年7月25日 (25.07.97) JP 特願平9/288083 1997年10月21日 (21.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ツムラ (TSUMURA & CO.) [JP/JP] 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目4番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 長谷川 賀洋 (HASEGAWA, Yoshihiro) [JP/JP] 進藤 省一郎 (SHINDOU, Shouichirou) [JP/JP] 服部 智久 (HATTORI, Tomohisa) [JP/JP] 山崎 要助 (YAMAZAKI, Yousuke) [JP/JP] 小幡 竜弘 (OBATA, Tatsuhiko) [JP/JP] 堀内 美美子 (HORIUCHI, Fumiko) [JP/JP] 早川 弘之 (HAYAKAWA, Hiroyuki) [JP/JP] 熊澤 広明 (KUMAZAWA, Hiroaki) [JP/JP] 〒300-1155 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社 ツムラ内 Ibaraki, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 平木祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.) 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3F Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PYRIDYLACRYLAMIDE DERIVATIVES AND NEPHRITIS REMEDIES AND TGF-β INHIBITORS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 ビリジルアクリル酸アミド誘導体並びに該化合物を含有する腎炎治療剤及びTGF-β阻害剤</p> $ \begin{array}{ccccccc} & R^1 & R^2 & & R^3 & & A \\ & & & & & & \\ Ar^1 - & C = C - C - N & (CH_2)_{n-1} - & C - & Ar^2 & (I) \\ & & & & \\ & & X & & B \end{array} $ <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds represented by general formula (I), and nephritis remedies and TGF-β inhibitors containing the same, wherein, Ar¹ is (substituted) pyridyl; Ar² is (substituted) phenyl; R¹ is H, alkyl or aryl; R² is H, alkyl, cyano or alkoxycarbonyl; R³ is H or (substituted) alkyl; X is O or S; A and B are each H, OH, alkoxy or alkylthio, or alternatively they together form oxo, thioxo, =N-Y (wherein Y is dialkylamino, OH, aralkyloxy or alkoxy) or -Z¹-M-Z²- (wherein Z¹ and Z² are each O, S or optionally alkyl-substituted imino; and M is alkylene or phenylene), or B may be 1-alkylimidazol-2-yl with A being OH; and n is an integer of 1 to 3.</p>		

(57)要約



[式中、 Ar^1 は (置換) ピリジル、 Ar^2 は (置換) フェニル、 R^1 は H、アルキル、アリアル、 R^2 は H、アルキル、シアノ、アルコキシカルボニル、 R^3 は H、(置換) アルキル基、X は O、S であり、A 及び B は、H、OH、アルコキシ、アルキルチオ、を表すか、共同してオキソ、チオキソ、 $=N-Y$ (式中、Y はジアルキルアミノ基、OH、アラルキルオキシ基又はアルコキシ基を表す。) で示される基又は次式： $-Z^1-M-Z^2-$ (式中、 Z^1 及び Z^2 は、O、S 又はアルキルで置換されていてもよいイミノ、M はアルキレン又はフェニレンを表す。) で示される基を表し、また、A が OH で、B が 1-アルキルイミダゾール-2-イルであってもよく、n は 1~3 の整数を表す。] で示される化合物およびこれよりなる腎炎治療剤、TGF- β 阻害剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノールウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

明 細 書

ビリジルアクリル酸アミド誘導体並びに該化合物を含有する腎炎治療剤及び
TGF- β 阻害剤

技術分野

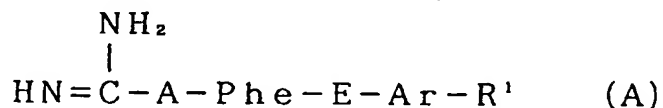
本発明は、ビリジルアクリル酸アミド誘導体並びに該化合物を含有する腎炎治療剤及びTGF- β 阻害剤に関する。

背景技術

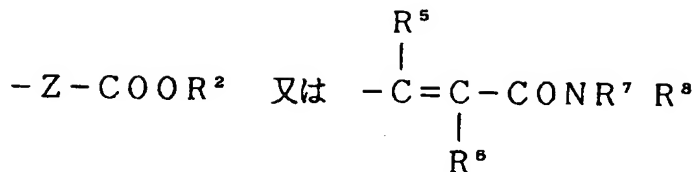
腎炎は効果的な治療法及び治療薬がなく、慢性化し、腎機能が低下した患者では人工透析が行われる。この人工透析導入の面で主役を演じているのが慢性糸球体腎炎といわれ、人工透析導入患者の原疾患の約40%を占めている。このような状況の中、医療行政の立場からも優れた腎炎治療剤の開発が期待されている。

また、TGF- β (transforming growth factor- β) は線維芽細胞などの様々な細胞に作用してコラーゲンなどの細胞外マトリックスの産生を亢進し、プロテアーゼによる細胞外マトリックスの分解を抑制する。また、細胞外マトリックスの細胞表面への沈着を促進することなどが報告されている。このように、TGF- β が関与する疾患として、肝硬変、肺線維症及びその他の線維症、腎炎、慢性腎不全、糖尿病性腎症及び網膜症などの疾患が考えられる。従って、TGF- β を抑制する物質は前記のような線維性疾患に有効であることが期待される。

また、特開平8-333249号公報に、次式(A)：



〔式中、Aは単結合又は-NH-を表し、Eは-OCO-又は-COO-を表し、Pheは1, 4-フェニレン基を表し、Ar-R' は、次式：

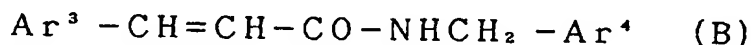


(Zは単結合、メチレン、エチレン又はビニレン基を表し、 R^2 は水素原子、 C_{1-4} -アルキル基又は $-CH_2CONR^3R^4$ 基を表し、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して、水素原子又は C_{1-4} -アルキル基を表し、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立して、水素原子又は C_{1-4} -アルキル基を表し、 R^7 は C_{2-6} -アルケニル基を表し、 R^8 は $-(CH_2)_n-COOR^9$ 基を表し、 n は0又は1~4の整数を表し、 R^9 は水素原子又は C_{1-4} -アルキル基を表す。)

で示される基で置換されたフェニル基を表す。]

で示される化合物又はその塩がTGF- β 放出、活性化及び合成抑制剤として有用であることが開示されているが、本発明の医薬組成物において有効成分として用いる以下の式(I)で示されるビリジルアクリル酸アミド誘導体については何ら記載されていない。

一方、ビリジルアクリル酸アミド誘導体としては、WO93/04035(特表平6-510030号公報)に、次式(B)：



(式中、 Ar^3 は3-ビリジル基を表し、 Ar^4 は3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基を表す。)

で示される化合物が、多数の3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル誘導体の一具体例として記載されており、当該化合物が抗アテローム硬化症薬等の代謝性疾患治療薬として有用であり、また、抗炎症的、細胞保護的に作用するとともに、抗喘息的に作用することが示されている。しかしながら、前記の化合物(B)が胃炎治療剤又はTGF- β 阻害剤として有用であることを示唆する記載はない。

発明の開示

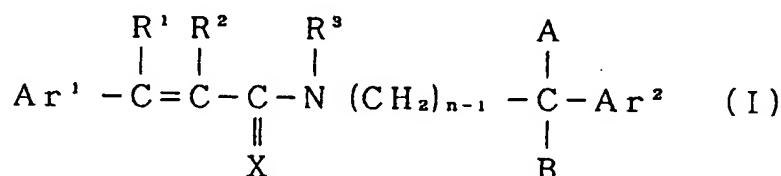
本発明は、新規なビリジルアクリル酸アミド誘導体、並びに新規又は公知のビ

リジルアクリル酸アミド誘導体を含有する腎炎治療剤及びTGF- β 阻害剤を提供することを目的とする。

本発明者等は、腎炎治療剤及びTGF- β 阻害剤を開発すべく探索研究を続けてきた結果、特定のピリジルアクリル酸アミド誘導体が腎炎治療剤及びTGF- β 阻害剤として有効であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 次式 (I) :



[式中、Ar¹ は置換又は非置換のピリジル基を表し、Ar² は置換又は非置換のフェニル基を表し、R¹ は水素原子、C₁₋₆-アルキル基又はアリール基を表し、R² は水素原子、C₁₋₆-アルキル基、シアノ基又はC₁₋₆-アルコキシカルボニル基を表し、R³ は水素原子又は置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基を表し、Xは酸素原子又は硫黄原子を表し、A及びBは、同一又は異なり、それぞれ水素原子、水酸基、C₁₋₆-アルコキシ基又はC₁₋₆-アルキルチオ基を表すか、共同してオキシ基、チオキシ基、

次式: =N-Y

(式中、Yはジ(C₁₋₆-アルキル)アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又はC₁₋₆-アルコキシ基を表す。)

で示される基又は

次式: $\text{-Z}^1\text{-M-Z}^2\text{-}$

(式中、Z¹ 及びZ² は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又はC₁₋₆-アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、Mは鎖員2~4のアルキレン基又は1, 2-フェニレン基を表す。)

で示される基を表し、また、Aが水酸基で、Bが1-C₁₋₆-アルキル-イミダゾール-2-イル基であってもよく、nは1~3の整数を表す。]

で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有

効成分として含有する腎炎治療剤。

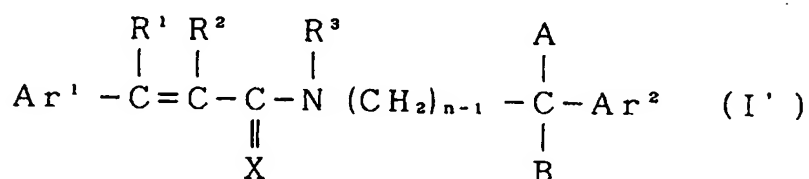
(2) 前記式 (I) において、 Ar^1 がハロゲン原子、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基及び C_{1-6} -アルコキシカルボニル基から選ばれる少なくとも1つで置換されたピリジル基である前記 (1) に記載の腎炎治療剤。

(3) 前記式 (I) において、 Ar^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{1-6} -アルコキシ基、 C_{2-6} -アルケニル-オキシ基、アリールオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルキルチオ基、カルボキシル基、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び基 $-O-CO-R^4$ (ここで、 R^4 は C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。) から選ばれる少なくとも1つで置換されたフェニル基である前記 (1) に記載の腎炎治療剤。

(4) 前記式 (I) で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するTGF- β 阻害剤。

(5) 肝硬変、線維症、腎炎、慢性腎不全、糖尿病性腎症及び網膜症から選ばれるTGF- β が関与する疾患の治療剤である前記 (4) に記載のTGF- β 阻害剤。

(6) 次式 (I') :



[式中、 Ar^1 は置換又は非置換のピリジル基を表し、 Ar^2 は置換又は非置換のフェニル基を表し、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基又はアリール基を表し、 R^2 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基、シアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基を表し、 R^3 は水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基を表し、Xは酸素原子又は硫黄原子を表し、A及びBは、同一又は異なり、それぞれ水素原子、水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は C_{1-6} -アルキルチオ基を表すか、共同してオキソ基、チオキソ基、

次式: $=N-Y$

(式中、Yはジ(C₁₋₆-アルキル)アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又はC₁₋₆-アルコキシ基を表す。)

で示される基又は

次式: $-Z^1-M-Z^2-$

(式中、Z¹及びZ²は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又はC₁₋₆-アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、Mは鎖員2~4のアルキレン基又は1,2-フェニレン基を表す。)

で示される基を表し、また、Aが水酸基で、Bが1-C₁₋₆-アルキル-イミダゾール-2-イル基であってもよく、nは1~3の整数を表す。]

で示されるビリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩(但し、前記式(I')において、Ar¹が3-ビリジル基であり、Ar²が3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基であり、R¹、R²及びR³がいずれも水素原子であり、Xが酸素原子であり、A及びBがいずれも水素原子であり、nが1である化合物及びその塩を除く。)

(7) 前記式(I')において、Ar¹がハロゲン原子、C₁₋₆-アルキル基、C₁₋₆-アルコキシ基及びC₁₋₆-アルコキシ-カルボニル基から選ばれる少なくとも1つで置換されたビリジル基である前記(6)に記載の化合物。

(8) 前記式(I')において、Ar²がハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC₁₋₆-アルコキシ基、C₂₋₆-アルケニル-オキシ基、アリールオキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基、アリール基、C₁₋₆-アルキルチオ基、カルボキシ基、C₁₋₆-アルコキシ-カルボニル基、スルファモイル基及び基-O-CO-R⁴(ここで、R⁴はC₁₋₆-アルキル基、アリール基、C₁₋₆-アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。)から選ばれる少なくとも1つで置換されたフェニル基である前記(6)に記載の化合物。

前記式(I)及び(I')において、Ar¹で表されるビリジル基としては、2-ビリジル基、3-ビリジル基及び4-ビリジル基が挙げられ、当該2-ビリジル基、3-ビリジル基及び4-ビリジル基は、適当な置換基、例えば、ハロゲ

ン原子、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基及び C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基から選ばれる少なくとも1つで置換されていてもよい。

前記式 (I) 及び (I') において、 Ar^2 で表される置換されたフェニル基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{1-6} -アルコキシ基、 C_{2-6} -アルケニル-オキシ基、アリールオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルキルチオ基、カルボキシル基、 C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基、スルファモイル基及び基-O-CO- R^4 (ここで、 R^4 は C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。) から選ばれる少なくとも1つで置換されたフェニル基が挙げられる。

本明細書において、 C_{1-6} -アルキル基、及び各置換基中の「 C_{1-6} -アルキル」は、直鎖状、分岐状及び環状 (C_{3-6} -シクロアルキル) のいずれでもよく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。 C_{1-6} -アルコキシ基、及び各置換基中の「 C_{1-6} -アルコキシ」としては、前記の C_{1-6} -アルキル基から誘導される全てのアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。これらの中で最も好ましいものは、 C_{1-6} -アルキル基ではメチル基であり、 C_{1-6} -アルコキシ基ではメトキシ基である。

C_{1-6} -アルキルチオ基としては、前記の C_{1-6} -アルキル基から誘導される全ての C_{1-6} -アルキルチオ基、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられる。

ジ (C_{1-6} -アルキル) アミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基が挙げられる。

1-C₁₋₆-アルキル-イミダゾール-2-イル基としては、例えば1-メチルイミダゾール-2-イル基が挙げられる。

C₁₋₆-アルコキシカルボニル基としては、前記のC₁₋₆-アルコキシ基から誘導される全てのアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

アリール基としては、置換されていてもよいフェニル基、例えばフェニル基、p-メトキシフェニル基等が挙げられ、アリールオキシ基としては、置換されていてもよいフェノキシ基、例えばフェノキシ基、p-メチルフェノキシ基等が挙げられる。アラルキルオキシ基としては、例えば、置換されていてもよいベンジルオキシ基が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

C₂₋₆-アルケニル-オキシ基としては、例えばアリロキシ基、イソブテニロキシ基等が挙げられ、C₁₋₆-アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基等が挙げられる。

基-O-CO-R⁴としては、例えばアセトキシ基、イソブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、ジメチルカルバモイルオキシ基が挙げられる。

R³ で表されるC₁₋₆-アルキル基、及びAr² で表されるフェニル基上の置換基としてのC₁₋₆-アルキル基は、適当な置換基、例えばC₁₋₆-アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子から選ばれる少なくとも1つで置換されていてもよい。前記の置換されたC₁₋₆-アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

Ar² で表されるフェニル基上の置換基としてのC₁₋₆-アルコキシ基は、適当な置換基、例えばC₁₋₆-アルコキシ基、C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルコキシ基、アリール基、カルボキシ基、C₁₋₆-アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、ハロゲン原子及び基-C(=O)NR⁵R⁶（ここで、R⁵ 及びR⁶ はそれぞれ同一又は相異なって水素原子、置換されていてもよ

いC₁₋₆-アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆-アルコキシ基又は水酸基を表し、また、R⁵及びR⁶は互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに環を形成してもよい。)から選ばれる少なくとも1つで置換されていてもよい。前記の置換されたC₁₋₆-アルコキシ基としては、例えばメトキシメトキシ基、(2-メトキシエトキシ)メトキシ基、ベンジルオキシ基、カルボキシメトキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、イソプロポキシカルボニルメトキシ基、tert-ブトキシカルボニルメトキシ基、1-(エトキシカルボニル)イソプロポキシ基、3-(エトキシカルボニル)プロポキシ基、ベンジルオキシカルボニルメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、(メチルカルバモイル)メトキシ基、(ジメチルカルバモイル)メトキシ基、(3-ピリジルメチルカルバモイル)メトキシ基、(エチルカルバモイル)メトキシ基、(ジエチルカルバモイル)メトキシ基、(ヘキシルカルバモイル)メトキシ基、(2-メトキシエチル)カルバモイルメトキシ基、(2-ベンジルチオエチル)カルバモイルメトキシ基、(プロピルカルバモイル)メトキシ基、(イソプロピルカルバモイル)メトキシ基、(メチルメトキシカルバモイル)メトキシ基、(エトキシカルボニルメチルカルバモイル)メトキシ基、(シクロペンチルカルバモイル)メトキシ基、モルホリノカルボニルメトキシ基等が挙げられる。

Ar²で表されるフェニル基上の置換基が置換されていてもよいC₁₋₆-アルコキシ基又は置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基であり、2つ以上存在する場合には、2つの基がアルキル部分を介して結合して、アルキレン基、例えばテトラメチレン基、トリメチレン基、又はアルキレンジオキシ基、例えばメチレンジオキシ基を形成してもよい。また、これらのアルキレン基又はアルキレンジオキシ基は、例えば、エトキシカルボニル基のようなC₁₋₆-アルコキシカルボニル基等の適当な置換基で置換されていてもよい。

Ar²で表されるフェニル基上の置換基としてのアミノ基、前記基-O-CO-R⁴においてR⁴で表されるアミノ基は、適当な置換基、例えば置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル基及び置換されていてもよいC₁₋₆-アルコキシ基から選ばれる少なくとも1つで置換されていてもよく、また、環状であってもよい。前記の置換されたアミノ基としては、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミ

ノ基、3-ピリジルメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、(2-メトキシエチル)アミノ基、(2-ベンジルチオエチル)アミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、エトキシカルボニルメチルアミノ基、メチルメトキシアミノ基、ヒドロキシアミノ基、モルホリノ基等が挙げられる。

Mで表されるアルキレン基は、鎖員2~4の、即ちアルキレン鎖を構成する炭素原子の数が2~4のアルキレン基であり、これらのアルキレン基は、メチル基、エチル基、プロピル基等の炭素数1~3の側鎖を1~4個有していてもよい。

前記式(I)で示される化合物のうち、 Ar^1 が3-ピリジル基であり、 Ar^2 が3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基であり、 R^1 、 R^2 及び R^3 がいずれも水素原子であり、Xが酸素原子であり、A及びBがいずれも水素原子であり、nが1である化合物及びその塩以外は新規化合物である。

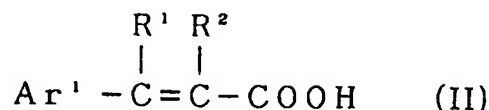
前記式(I)又は(I')で示される化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。化合物によっては、水和物を形成する場合もあるが、それらが本発明の範囲に属することはいうまでもない。

また、前記式(I)又は(I')で示される化合物は、その化学構造式から明らかなように、シス・トランスの立体異性体が存在する。これらの異性体が発明の範囲に属することはいうまでもない。

前記式(I)で示される化合物は種々の方法により製造することができる。その代表的な方法としては、下記(1)~(8)に示す方法を例示できる。

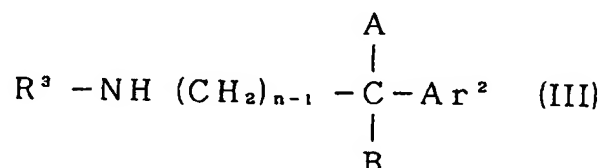
(1) 式(I)において R^2 が水素原子又は C_{1-6} -アルキル基であって、Xが酸素原子である場合

化合物(I)は、一般式(II)：



(式中、 Ar^1 、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。)

で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、
一般式 (III) :



(式中、 Ar^2 、 R^3 、A、B 及び n は前記と同義である。)

で示されるアミンとを反応させることによって、アミド化することにより製造することができる。

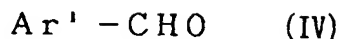
出発原料であるピリジルアクリル酸誘導体 (II) 及びアミン化合物 (III) は、市販されているか、又は一般的方法により得られる化合物である。

本反応、特に化合物 (II) をカルボン酸の態様で反応に供する場合には、縮合剤 (例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' - カルボニルジイミダゾール、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、N - ヒドロキシコハク酸イミド、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジド等) の存在下に行うことが好ましく、前記ジエチルリン酸シアニドをトリエチルアミンと共に用いるのが特に有利である。化合物 (II) の反応性誘導体としては、酸無水物、混合酸無水物等が例示される。

本反応は、反応に関与しない適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の有機溶媒中、特に無水条件下に行うのが好ましい。反応温度は特に限定されないが、通常氷冷下～室温付近の温度が採用される。反応時間は通常 0.5 ～ 20 時間であり、反応終了後は常法により目的物質を単離する。

(2) 式 (I) において R^2 がシアノ基又は C_{1-6} - アルコキシカルボニル基であって、X が酸素原子である場合

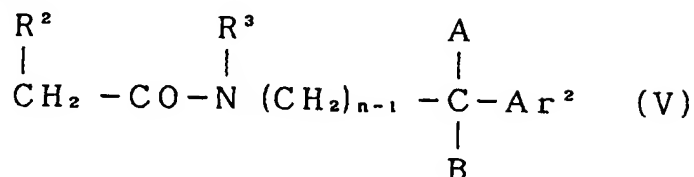
化合物 (I) は、一般式 (IV) :



(式中、 Ar^1 は前記と同義である。)

で示されるニコチンアルデヒド誘導体と、

一般式 (V) :



(式中、 R^2 はシアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基であり、 Ar^2 、 R^3 、A、B及びnは前記と同義である。)

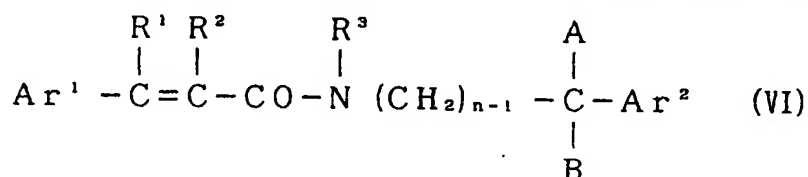
で示される活性メチレン化合物とを塩基触媒存在下、クネベナーゲル (Knoevenagel) 縮合反応に付すことにより製造することができる。

出発原料であるニコチンアルデヒド誘導体 (IV) 及び活性メチレン化合物 (V) は、市販されているか、又は一般的方法により得られる化合物である。

本反応は、反応に関与しない適当な溶媒、例えばベンゼン、トルエン、エタノール等の有機溶媒が使用でき、塩基触媒としてピリジン、ピペリジン等が使用できる。また、反応温度は80~140℃であり、反応終了後は常法により目的物質を単離する。

(3) 式 (I) においてXが硫黄原子である場合

化合物 (I) は、前記方法 (1) で得られた化合物、即ち、一般式 (VI) :



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、B及びnは前記と同義である。)

で示されるアミド体を、ローソン (Lawesson) 試薬等の硫化剤と反応させることによって、チオン化することにより製造することができる。

この際、溶媒としては、トルエン、キシレン等の反応に関与しない溶媒が用いられ、反応温度は通常110~140℃である。反応終了後は常法により目的物質を

単離する。

(4) 式 (I) においてXが酸素原子であって、 Ar^2 で表されるフェニル基が基 $-OC(R^7)_2COR^8$ (ここで、 R^7 は水素原子又はメチル基を表し、 R^8 は水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。) 及び基 $-O-CO-R^4$ (ここで、 R^4 は前記と同義である。) から選ばれる少なくとも1つで置換されている化合物は、前記方法 (1) 及び (2) で得られた化合物のうち、 Ar^2 で表されるフェニル基が少なくとも1つの水酸基で置換されている化合物の水酸基に、基 $-OC(R^7)_2COR^8$ 又は基 $-O-CO-R^4$ を、水酸基をアルキル化又はアシル化する常法に従って導入することにより製造することができる。

(5) 式 (I) においてA及びBが共同してオキシ基を表す化合物は、前記方法 (1)、(3) 又は (4) により、式 (I) においてAが水素原子であり、Bが水酸基であるアルコール化合物を得た後、これを二クロム酸ピリジニウム (PDC) 等の酸化剤で酸化することによっても製造することができる。

(6) 式 (I) においてA及びBが共同して

次式: $=N-Y$

(式中、Yはジ (C_{1-6} -アルキル) アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又は C_{1-6} -アルコキシ基を表す。)

で示される基を表す化合物は、前記方法 (1)、(2)、(4) 又は (5) により、式 (I) においてA及びBが共同してオキシ基を表す化合物を得た後、これを常法に従って

次式: H_2N-Y

(式中、Yは前記と同義である。)

で示されるアミン類と縮合させることによっても製造することができる。

(7) 式 (I) においてA及びBが共同して

次式: $-Z^1-M-Z^2-$

(式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又は C_{1-6} -アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、Mは鎖員2~4のアルキレン基又は1, 2-フェニレン基を表す。)

で示される基を表す化合物は、式（I）においてA及びBが共同してオキシ基を表す化合物を常法に従って

次式： $H-Z^1-M-Z^2-H$

（式中、 Z^1 、 Z^2 及びMは前記と同義である。）

で示される二官能性化合物と縮合させることによって製造することができる。

例えば、式（I）においてA及びBが共同してオキシ基を表す化合物をベンゼン中、p-トルエンスルホン酸の存在下、エチレングルコールで処理することにより、式（I）においてA及びBが共同してエチレンジオキシ基を表すケタール体を製造することができる。

また、式（I）においてA及びBが共同してオキシ基を表す化合物をクロロホルム中、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体の存在下、1, 2-エタンジチオールで処理することにより、式（I）においてA及びBが共同してエチレンジチオ基を表すチオケタール体を製造することができる。

（8）式（I）においてAが水酸基で、Bが1-C₁₋₆-アルキル-イミダゾール-2-イル基である化合物は、式（I）においてA及びBが共同してオキシ基を表す化合物を常法に従って1-C₁₋₆-アルキル-イミダゾールで処理することにより製造することができる。

生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーや酢酸エチル、アセトン、ヘキサン、メタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、クロロホルム、メタノール、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

前記式（I）で示される化合物及びその薬学的に許容される塩（以下「ピリジルアクリル酸アミド誘導体（I）」という。）は、腎炎治療剤として有用であり、また、TGF- β 阻害作用を有し、TGF- β が関与する疾患、例えば肝硬変、肺線維症及びその他の線維症、腎炎、慢性腎不全、糖尿病性腎症及び網膜症などの疾患の治療剤として有用である。

以下、ピリジルアクリル酸アミド誘導体（I）の投与量及び製剤化について説

明する。

ビリジルアクリル酸アミド誘導体 (I) はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及び人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でビリジルアクリル酸アミド誘導体 (I) の重量として 0.1 mg ~ 2 g を、1 日数回に分けての服用が適当である。

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示すごとくである。

〔結合剤〕

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

〔崩壊剤〕

デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

〔界面活性剤〕

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80。

〔滑沢剤〕

タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

〔流動性促進剤〕

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、ピリジルアクリル酸アミド誘導体（I）は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人でピリジルアクリル酸アミド誘導体（I）の重量として1日0.01～600mgまでの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当である。

この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

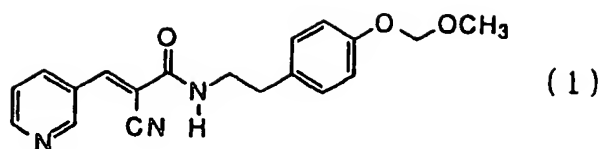
その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

(E)-2-シアノ-N-(4-メトキシメトキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド（化合物1）の合成



4-メトキシメトキシフェネチルアミン 1.58g (8.7mmol)、シアノ酢酸 0.82g (9.6mmol) をジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、次いで氷冷攪拌下にジエチルリン酸シアニド 1.51ml (9.6mmol)、トリエチルアミン 1.34ml (9.6mmol) を順次加えた。室温で24時間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=19：1）で精製し、2-シアノ-N-（4-メトキシメトキシフェネチル）アセトアミド 0.97g (45%) を得た。

性状：固体

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80 (2H, t, J=7Hz), 3.32 (2H, s), 3.48 (3H, s), 3.53 (2H, td, J=7, 6Hz), 5.16 (2H, s), 6.11 (1H, br), 7.00 (2H, br d, J=9Hz), 7.12 (2H, br d, J=9Hz)

次に、得られた2-シアノ-N-（4-メトキシメトキシフェネチル）アセトアミド 0.96g (3.87mmol) にエタノール 10 ml、3-ピリジンカルバルデヒド 0.62g (5.8mmol) 及びピペリジン 1 滴を加え、19時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=19：1）で精製後、再結晶し標題化合物 0.83g (64%) を得た。

性状：mp 105-106 °C（酢酸エチル-ヘキサン）

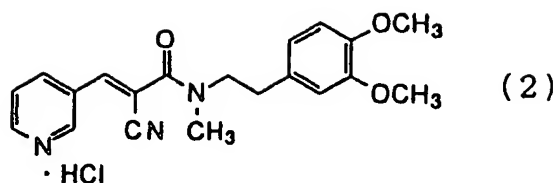
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.87 (2H, t, J=7Hz), 3.48 (3H, s), 3.66 (2H, td, J=7, 6Hz), 5.17 (2H, s), 6.42 (1H, br), 7.02 (2H, br d, J=9Hz), 7.16 (2H, br d, J=9Hz), 7.45 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.33 (1H, s), 8.41 (1H, ddd, J=8, 2, 2Hz), 8.73 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.94 (1H, d, J=2Hz)

実施例 2～5

実施例 1 に準じた方法により化合物 2～化合物 5 を得た。

実施例 2

化合物 2

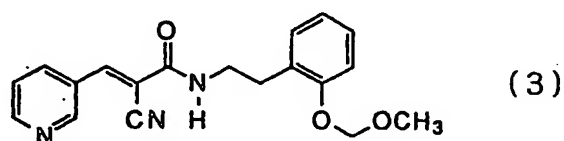


性状 : mp 115–120 °C (エタノール–エーテル)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.87 (2H, t, J=7Hz), 3.07 (3H, s), 3.71 (2H, t, J=7Hz), 3.73 (6H, s), 6.73–6.89 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.29 (1H, d, J=8Hz), 8.71 (1H, d, J=5Hz), 8.92 (1H, d, J=2Hz)

実施例 3

化合物 3

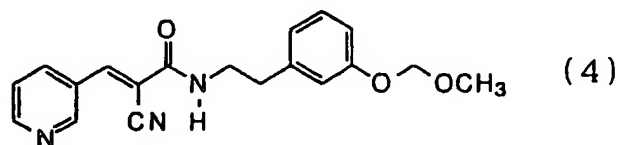


性状 : mp 109–110 °C (酢酸エチル–ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.98 (2H, t, J=7Hz), 3.51 (3H, s), 3.69 (2H, td, J=7, 5Hz), 5.30 (2H, s), 6.73 (1H, br), 6.95–7.28 (4H, m), 7.45 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.32 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=8Hz), 8.73 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.93 (1H, d, J=2Hz)

実施例 4

化合物 4



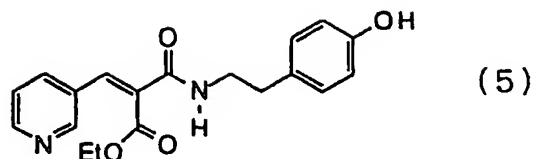
性状 : mp 101–102 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.90 (2H, t, J=7Hz), 3.48 (3H, s), 3.69 (2H, td, J=7, 6Hz), 5.19 (2H, s), 6.44 (1H, br), 6.86–7.00 (3H, m), 7.22–7.31 (1H,

m), 7.45 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.34 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=8Hz), 8.73 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.94 (1H, d, J=2Hz)

実施例5

化合物5

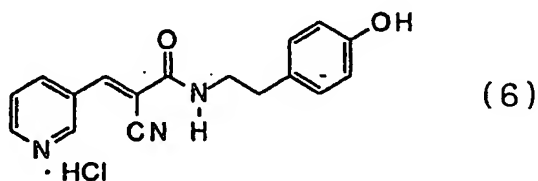


性状: mp 134–135 °C (エタノール-酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J=7Hz), 2.72 (2H, t, J=7Hz), 3.59 (2H, td, J=7, 6Hz), 4.30 (2H, q, J=7Hz), 6.24 (1H, t, J=6Hz), 6.68 (2H, d, J=8Hz), 6.88 (2H, d, J=8Hz), 7.04 (1H, br s), 7.27–7.33 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8Hz), 8.55 (2H, m)

実施例6

(E)-2-シアノ-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド・塩酸塩 (化合物6) の合成



実施例1で得られた(E)-2-シアノ-N-(4-メトキシメトキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 0.81g (2.4mmol)をメタノール 10ml とエタノール 10ml の混液に溶解し、次いで濃塩酸 0.3mlを加え、3日間攪拌した。析出結晶をろ取後エーテルで洗い、標題化合物 0.57g (72%)を得た。

性状: mp 169–174 °C

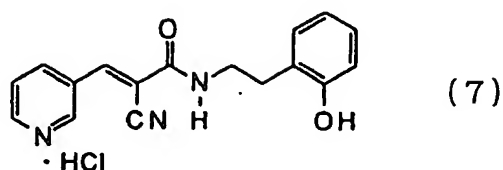
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.72 (2H, t, J=7Hz), 3.35–3.41 (2H, m), 6.70 (2H, d, J=8Hz), 7.03 (2H, d, J=8Hz), 7.87 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.33 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=8Hz), 8.74 (1H, t, J=6Hz), 8.86 (1H, d, J=5Hz), 9.12 (1H, s)

実施例 7 及び 8

実施例 6 に準じた方法により化合物 7 及び化合物 8 を得た。

実施例 7

化合物 7

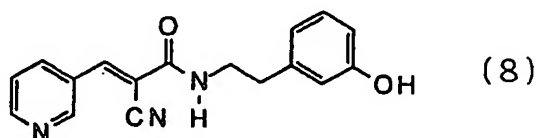


性状：mp 111–116 °C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.79 (2H, t, J=7Hz), 3.39–3.48 (2H, m), 6.69–7.10 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.30 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=8Hz), 8.72 (1H, br t), 8.85 (1H, d, J=5Hz), 9.11 (1H, s)

実施例 8

化合物 8

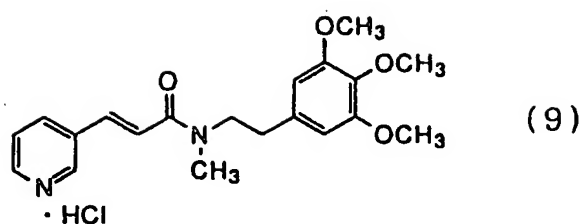


性状：mp 173–175 °C (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.74 (2H, t, J=7Hz), 3.39 (2H, td, J=7, 6Hz), 6.59–6.67 (3H, m), 7.10 (1H, t, J=8Hz), 7.62 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.21 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=8Hz), 8.62 (1H, t, J=6Hz), 8.73 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.99 (1H, d, J=2Hz), 9.30 (1H, s)

実施例 9

(E)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェネチル)-2-プロペン
酸アミド・塩酸塩 (化合物 9) の合成



3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド 9.80g (50mmol)、ニトロメタン18ml、酢酸アンモニウム 4.11g及び酢酸 38ml の混合物を2 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製後、再結晶しトランス-3,4,5- トリメトキシ- β- ニトロスチレン 4.96g (41%)を得た。

性状: mp 116–118 °C (エタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.91 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.77 (2H, s), 7.54 (1H, d, J=13.6Hz), 7.94 (1H, d, J=13.6Hz)

トランス-3,4,5- トリメトキシ- β- ニトロスチレン 4.78g (20mmol) のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を、氷冷攪拌下に水素化リチウムアルミニウム 1.52g のテトラヒドロフラン 20ml 懸濁液に滴下した。室温で3時間攪拌後、反応混合物に氷冷攪拌下、水 1.5ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1.5ml、水 4.5mlを順次滴下した。少量の炭酸カリウムを加え、数分間攪拌した後、無機塩類をろ別し、テトラヒドロフランで洗浄後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物を2N塩酸に溶かし、ジクロロメタンで洗浄後、水層を水酸化ナトリウムで塩基性にし、遊離した油状物をジクロロメタンで抽出した。水洗後、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、3,4,5-トリメトキシフェネチルアミンの粗油状物を得た。

この3,4,5-トリメトキシフェネチルアミンの粗油状物のテトラヒドロフラン 30ml溶液を、室温下に酢酸ギ酸混合酸無水物 [無水酢酸 12.5ml に98% ギ酸 6.2 mlを氷冷下加え、60℃で3時間反応させて合成した] に加え、17時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物に氷冷攪拌下にテトラヒドロフラン 40ml、ボラン・メチルスルフィドコンプレックス 12ml を加えた後、17時間加熱還流した。反応液を冷却後メタノールを加え反応を終結させ、減圧下に濃縮した。残留物に塩化水素メタノール溶液を加えて3時間加熱還流後、溶媒を減圧留去し、残

留物を2N塩酸に溶かし、ジクロロメタンで洗浄後、水層を水酸化ナトリウムで塩基性にし、遊離した油状物をジクロロメタンで抽出した。水洗後、炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、N-メチル-3,4,5-トリメトキシフェネチルアミン 1.61g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 2.68-2.91 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.86 (6H, s), 6.41 (2H, s)

N-メチル-3,4,5-トリメトキシフェネチルアミン 1.60g (7.11mmol) 及びトランス-3-(3-ピリジル)アクリル酸 1.17gをジメチルホルムアミド 8mlに溶解し、氷冷攪拌下にジエチルリン酸シアニド 1.3ml、トリエチルアミン 2.2mlを順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、水洗後、炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=10:1) で精製し、(E)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-N-(3,4,5-トリメトキシフェネチル)-2-プロペン酸アミド 2.37g (94%) をアモルファスとして得た。次にこのもの1.80g に塩化水素・メタノールを加え塩酸塩とした後、酢酸エチル-メタノールの混合溶媒で再結晶し、標題化合物1.59g (57%) を得た。

性状: mp 164-171°C (酢酸エチル-メタノール)

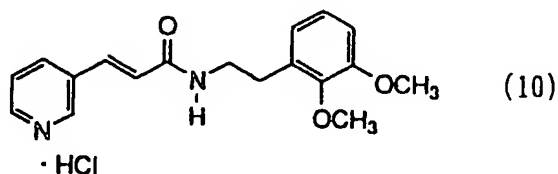
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 150°C) δ : 3.04 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.99 (6H, s), 6.75 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.67-7.71 (1H, m), 8.24-8.28 (1H, m), 8.76-8.78 (1H, m), 8.99 (1H, br s)

実施例 10～64

実施例9に準じた方法により化合物10～化合物64を得た。

実施例 10

化合物 10

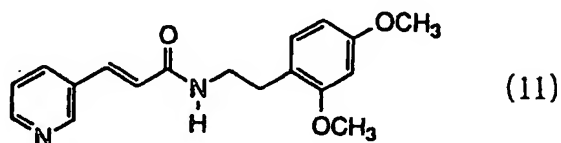


性状：mp 150-155℃ (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78 (2H, t, J=7.4Hz), 3.35-3.45 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.77-6.82 (1H, m), 6.88-6.94 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=15.9Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=15.9Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.49 (1H, t, J=5.7Hz), 8.62-8.67 (1H, m), 8.82-8.86 (1H, m), 9.09 (1H, br s)

実施例 1 1

化合物 1 1

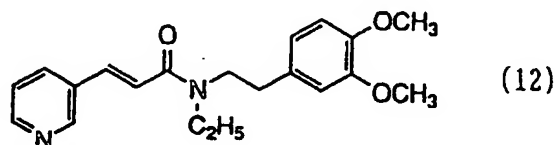


性状：mp 135.5-136.5℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.68 (2H, t, J=7.7Hz), 3.29-3.38 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.45 (1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 6.54 (1H, d, J=2.3Hz), 6.71 (1H, d, J=15.9Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2Hz), 7.41-7.49 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.9Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.19 (1H, t, J=5.6Hz), 8.53-8.56 (1H, m), 8.74 (1H, br s)

実施例 1 2

化合物 1 2

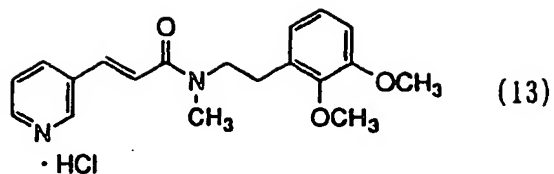


性状：油状

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 1.13 (3H, t, J=7.3Hz), 2.80 (2H, t, J=7.3Hz), 3.45 (2H, q, J=7.3Hz), 3.63 (2H, t, J=7.3Hz), 3.70 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.82 (1H, d, J=2.0Hz), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 6.96 (1H, d, J=15.6Hz), 7.32-7.36 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=15.6Hz), 7.89-7.92 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m), 8.71 (1H, br s)

実施例 1 3

化合物 1 3

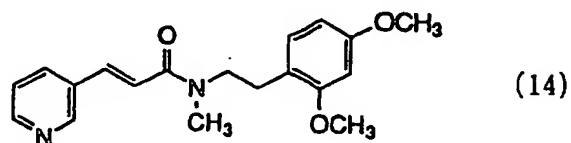


性状 : mp 160-163°C (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ : 2.85 (2H, t, J=7.2Hz), 3.01 (3H, s), 3.61-3.69 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.78 (1H, dd, J=7.1, 2.0Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.0, 7.1Hz), 7.10 (1H, d, J=15.6Hz), 7.39 (1H, d, J=15.6Hz), 7.54-7.61 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=7.4Hz), 8.59 (1H, d, J=4.8Hz), 8.83 (1H, s)

実施例 1 4

化合物 1 4

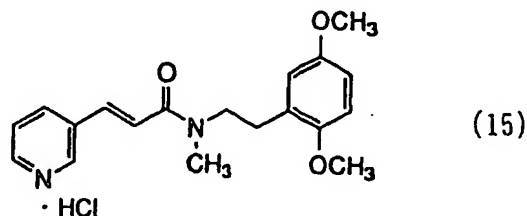


性状 : mp 84-88°C (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.76 (2H, t, J=7.3Hz), 2.96 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=7.3Hz), 3.68 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.39-6.47 (2H, m), 6.93-7.05 (2H, m), 7.28-7.41 (2H, m), 7.88-7.98 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

実施例 1 5

化合物 1 5

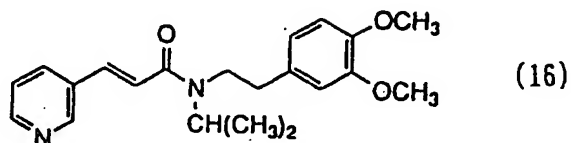


性状 : mp 153-156°C (エタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 120°C) δ : 2.82 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.69 (1H, dd, $J=8.7, 2.9\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=7.9, 5.1\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.83 (1H, s)

实施例 16

化合物 16

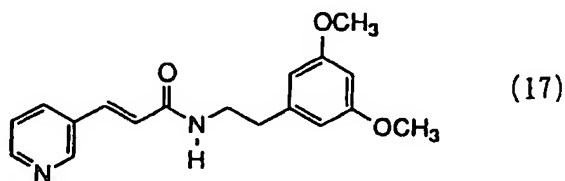


性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 1.20 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.45 (1H, septet, $J=6.7\text{Hz}$), 6.74-6.87 (3H, m), 7.07 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.33-7.40 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.95-7.99 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m), 8.76 (1H, m)

实施例 17

化合物 17

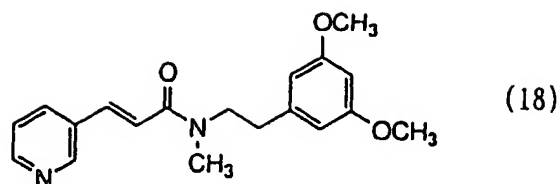


性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.61-3.71 (2H, m), 3.78 (6H, s), 6.13 (1H, br s), 6.34-6.39 (3H, m), 6.44 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=7.9, 4.8\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 8.68 (1H, br s)

实施例 18

化合物 18

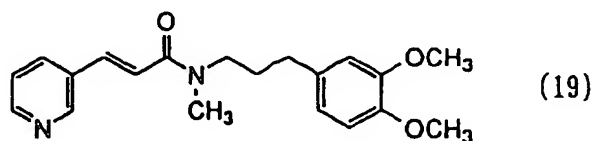


性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 2.79 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 3.65-3.73 (2H, m), 3.69 (6H, s), 6.29 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.40 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, br), 7.29-7.40 (2H, m), 7.92-8.01 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 8.74 (1H, br s)

実施例 19

化合物 19

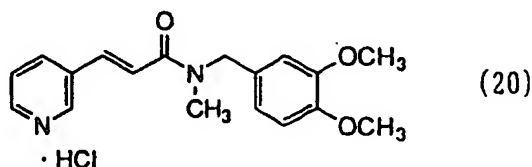


性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 1.75-1.97 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.46 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.71 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.70-6.85 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.95-7.99 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 8.76 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

実施例 20

化合物 20

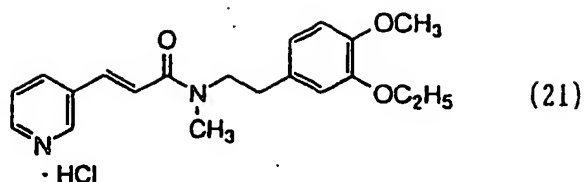


性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 3.01 (3H, s), 3.74 (6H, s), 4.61 (2H, s), 6.65-6.94 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.61-7.66 (1H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.95 (1H, br s)

実施例 2 1

化合物 2 1

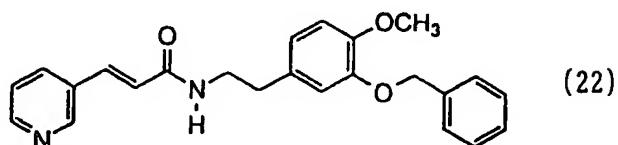


性状 : mp 182-186℃ (エーテル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ : 1.27 (3H, t, J=6.9Hz), 2.77 (2H, t, J=6.9Hz), 2.99 (3H, s), 3.67-3.73 (5H, m), 3.94-4.03 (2H, m), 6.71-6.84 (3H, m), 7.04-7.14 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.56-7.66 (1H, m), 8.23-8.27 (1H, m), 8.65-8.67 (1H, m), 8.92 (1H, br s)

実施例 2 2

化合物 2 2

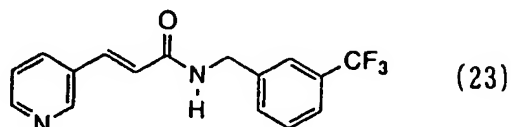


性状 : mp 152-154℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.78 (2H, t, J=6.7Hz), 3.54-3.64 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.64 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=15.7Hz), 6.75-6.88 (3H, m), 7.22-7.45 (6H, m), 7.59 (1H, d, J=15.7Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.56 (1H, dd, J=4.8, 1.7Hz), 8.70-8.71 (1H, m)

実施例 2 3

化合物 2 3

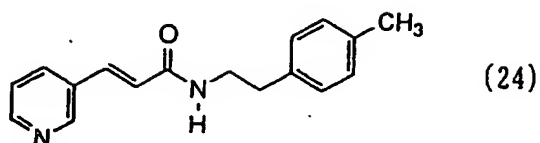


性状 : mp 100-102℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.64 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.35 (1H, br t), 6.53 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.27-7.81 (6H, m), 7.68 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 8.55 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

実施例 2 4

化合物 2 4

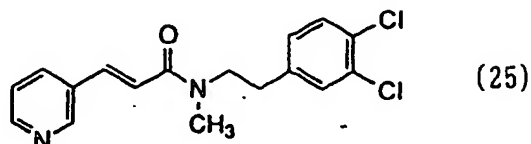


性状: mp 134-135°C (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.61-3.70 (2H, m), 5.79 (1H, br t), 6.39 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.08-7.32 (5H, m), 7.60 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.73-7.79 (1H, m), 8.53-8.72 (2H, m)

実施例 2 5

化合物 2 5

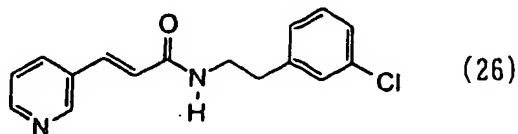


性状: mp 112-114°C (ジクロロメタン-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 100°C) δ : 2.87 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.71 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.31-7.49 (4H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.50-8.53 (1H, m), 8.75-8.76 (1H, m)

実施例 2 6

化合物 2 6

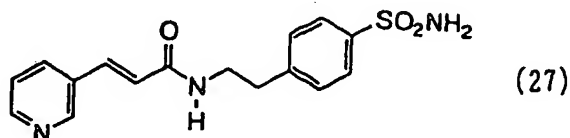


性状：mp 109-110℃ (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.88 (2H, t, J=6.9Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 5.88 (1H, br t), 6.42 (1H, d, J=15.7Hz), 7.08-7.33 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 8.55 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.71 (1H, d, J=2.1Hz)

実施例 27

化合物 27

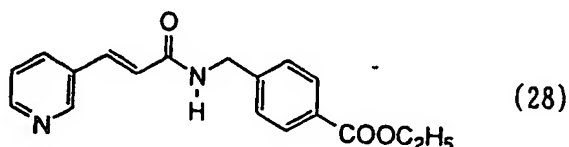


性状：mp 226-231℃ (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.87 (2H, t, J=7.0Hz), 3.42-3.52 (2H, m), 6.71 (1H, d, J=15.9Hz), 7.30-7.50 (5H, m), 7.76 (2H, d, J=8.2Hz), 7.96-8.01 (1H, m), 8.29 (1H, br t), 8.53-8.75 (2H, m)

実施例 28

化合物 28

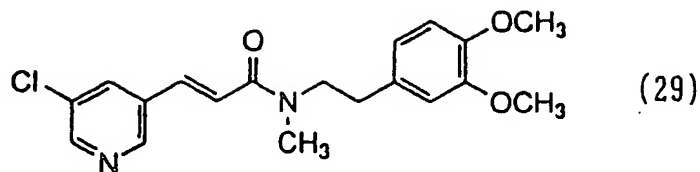


性状：mp 140-141℃ (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 4.36 (2H, q, J=7.1Hz), 4.64 (2H, d, J=5.9Hz), 6.42 (1H, br t), 6.52 (1H, d, J=15.7Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.4Hz), 7.67 (1H, d, J=15.7Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8.4Hz), 8.55 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.71 (1H, d, J=2.1Hz)

実施例 29

化合物 29

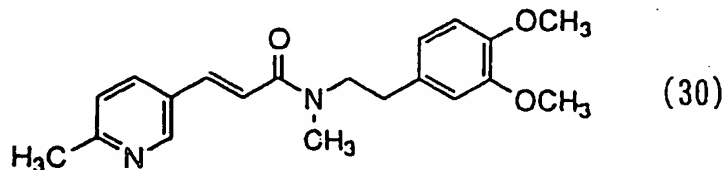


性状：mp 138-140℃ (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ: 2.79 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.70-6.84 (3H, m), 7.02 (1H, d, J=15.6Hz), 7.29 (1H, d, J=15.6Hz), 8.02 (1H, br s), 8.48 (1H, br s), 8.62 (1H, br s)

実施例 30

化合物 30

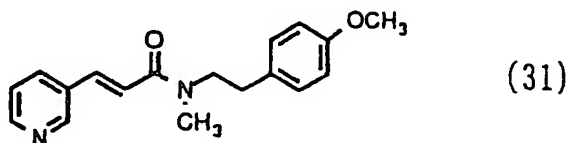


性状：mp 124.5-125.5℃ (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ: 2.47 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.2Hz), 2.99 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.2Hz), 3.70 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.71- 6.93 (4H, m), 7.19 (1H, d, J=8.1Hz), 7.31 (1H, d, J=15.8Hz), 7.77 (1H, d, J=8.1Hz), 8.55 (1H, br s)

実施例 31

化合物 31



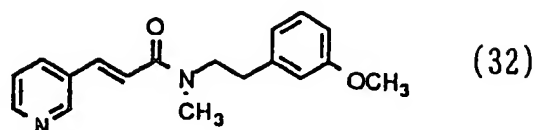
性状：mp 81-84℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ: 2.80 (2H, t, J=7.2Hz), 2.98 (3H, s), 3.64 (2H, t, J=7.2Hz), 3.69 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=15.6Hz), 7.12

(2H, d, J=8.4Hz), 7.33 (1H, d, J=15.6Hz), 7.29-7.37 (1H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

実施例 3 2

化合物 3 2

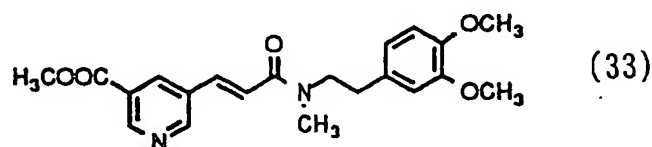


性状: mp 81-84°C (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 2.83 (2H, t, J=7.3Hz), 2.95 (3H, s), 3.66-3.73 (2H, m), 3.71 (3H, s), 6.70-6.82 (3H, m), 6.98-7.20 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.94-7.98 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.73-8.74 (1H, m)

実施例 3 3

化合物 3 3

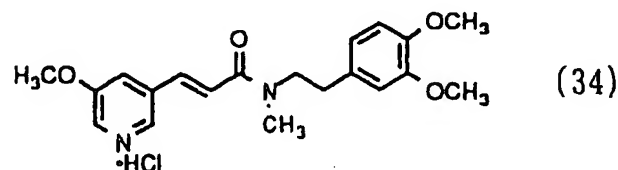


性状: mp 165-167°C (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150°C) δ: 2.77-2.83 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.64-3.72 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.71-6.84 (3H, m), 7.03 (1H, d, J=15.9Hz), 7.37 (1H, d, J=15.9Hz), 8.34 (1H, br s), 8.89 (1H, br s), 8.97 (1H, br s)

実施例 3 4

化合物 3 4

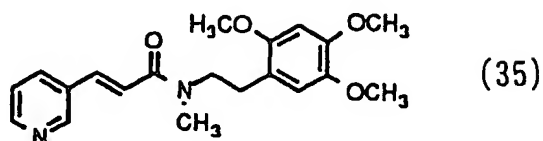


性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150°C) δ: 2.79 (2H, t, J=7.2Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7.2Hz), 3.69 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.71-6.84 (3H, m), 6.98 (1H, d, J=15.6Hz), 7.32 (1H, d, J=15.6Hz), 7.53 (1H, br s), 8.23-8.24 (1H, m), 8.32 (1H, br s)

実施例 3 5

化合物 3 5

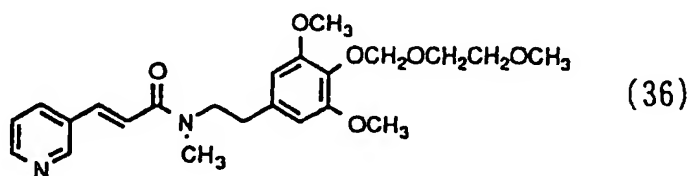


性状：mp 71-74°C (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 2.77 (2H, t, J=7.0Hz), 2.98 (3H, s), 3.61 (2H, t, J=7.0Hz), 3.68 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=15.6Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.68 (1H, br s)

実施例 3 6

化合物 3 6

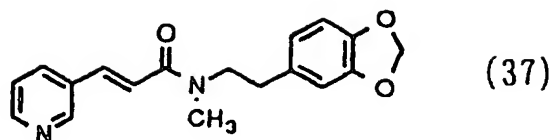


性状：アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150°C) δ: 2.78-2.85 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.44-3.49 (2H, m), 3.63-3.81 (4H, m), 3.74 (6H, s), 4.96 (2H, s), 6.48-6.53 (2H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.70 (1H, br s)

実施例 3 7

化合物 3 7

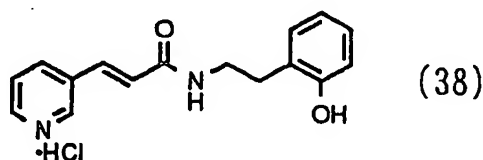


性状：mp 93-95℃ (酢酸エチルーヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ: 2.78 (2H, t, J=7.2Hz), 2.99 (3H, s), 3.64 (2H, t, J=7.2Hz), 5.85 (2H, s), 6.63-6.76 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=15.6Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.70 (1H, br s)

実施例 38

化合物 38

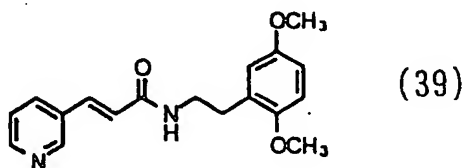


性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.74 (2H, t, J=7.4Hz), 3.35-3.46 (2H, m), 6.67-6.75 (1H, br s), 6.81-7.09 (4H, m), 7.57 (1H, d, J=15.9Hz), 7.93-8.00 (1H, m), 8.42-8.48 (1H, m), 8.57-8.61 (1H, m), 8.81-8.83 (1H, m), 9.06-9.07 (1H, m)

実施例 39

化合物 39

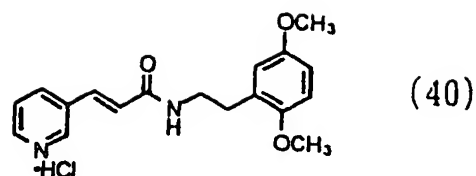


性状：mp 105-107℃ (酢酸エチル)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.77 (2H, t, J=7.2Hz), 3.36-3.47 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=15.7Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=15.7Hz), 7.70-7.86 (1H, br), 7.86-7.92 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

実施例 40

化合物 40

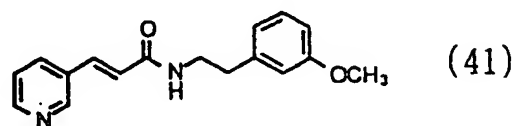


性状 : mp 144-146°C (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.75 (2H, t, J=7.2Hz), 3.34-3.47 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.72-6.78 (2H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=15.9Hz), 7.57 (1H, t, J=15.9Hz), 7.95-8.02 (1H, m), 8.45-8.52 (1H, br), 8.61 (1H, d, J=8.1Hz), 8.83 (1H, d, J=5.4Hz), 9.08 (1H, s)

実施例 41

化合物 41

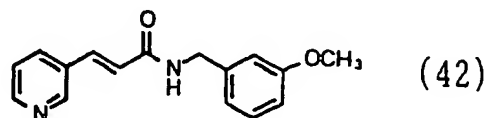


性状 : mp 90-92°C (クロロホルム-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.88 (3H, t, J=6.8Hz), 3.64-3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.80-5.90 (1H, br), 6.40 (1H, d, J=15.6Hz), 6.77-6.83 (3H, m), 7.24 (1H, t, J=7.8Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=15.6Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 8.53-8.56 (1H, m), 8.69-8.71 (1H, m)

実施例 42

化合物 42

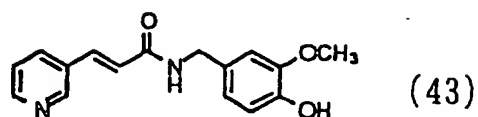


性状 : mp 81-83°C (クロロホルム-エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.77 (3H, s), 4.45-4.49 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.79-6.92 (3H, m), 7.24 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.43-7.50 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 8.01-8.08 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.71 (1H, br s)

実施例 4 3

化合物 4 3

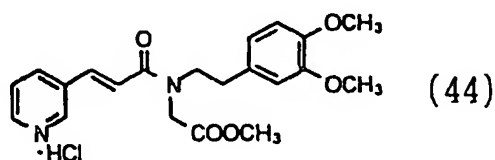


性状 : mp 160-162°C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.72-6.81 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.90-6.92 (1H, m), 7.46 (1H, dd, $J=8.0, 4.9\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 8.00-8.07 (1H, m), 8.50 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

実施例 4 4

化合物 4 4

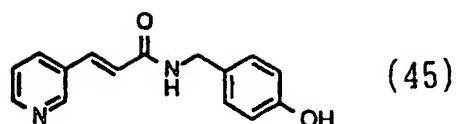


性状 : mp 168-170°C (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6, 100^\circ\text{C}$) δ : 2.80 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60-3.80 (11H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 6.72-6.86 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.1, 5.1\text{Hz}$), 8.22-8.27 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 8.87 (1H, s)

実施例 4 5

化合物 4 5

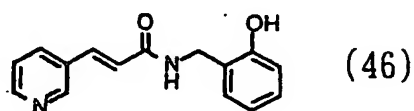


性状 : mp 193-195°C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.29 (2H, d, J=5.8Hz), 6.72 (2H, d, J=8.4Hz), 6.78 (1H, d, J=16.0Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=16.0Hz), 7.94-8.01 (1H, m), 8.53-8.57 (2H, m), 8.75 (1H, d, J=1.9Hz), 9.32 (1H, s)

実施例 46

化合物 46

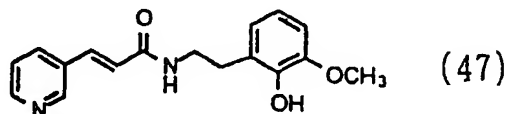


性状 : mp 172.5-174.5°C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.34 (2H, d, J=5.8Hz), 6.72-6.84 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=16.0Hz), 7.04-7.16 (2H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=16.0Hz), 7.95-8.01 (1H, m), 8.54-8.60 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.64 (1H, s)

実施例 47

化合物 47



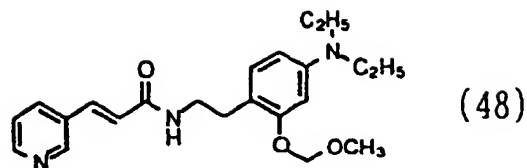
性状 : mp 174-176°C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.74 (2H, t, J=7.4Hz), 3.30-3.42 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.67-6.86 (3H, m), 6.71 (1H, d, J=15.9Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.9Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.21-8.27 (1H, br), 8.53-8.56 (1H, m), 8.56

(1H, s), 8.75 (1H, d, J=2.0Hz)

実施例 48

化合物 48

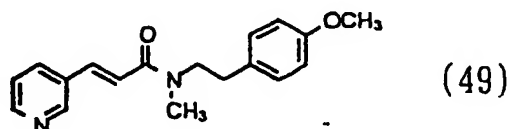


性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, t, J=7.0Hz), 2.81 (2H, t, J=6.5Hz), 3.33 (4H, q, J=7.0Hz), 3.51 (3H, s), 3.56-3.65 (2H, m), 5.22 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, br), 6.31 (1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 6.40 (1H, d, J=15.7Hz), 6.46 (1H, d, J=2.5Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=15.7Hz), 7.73-7.79 (1H, m), 8.53-8.57 (1H, m), 8.72 (1H, d, J=2.1Hz)

実施例 49

化合物 49

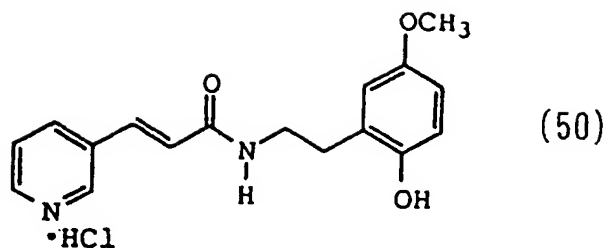


性状：mp 113-115℃ (アセトン)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 100℃) δ : 2.75-2.82 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.60-3.68 (2H, m), 3.68 (3H, s), 6.77-6.84 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=15.7Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=15.7Hz), 7.89-7.96 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.71 (1H, d, J=2.1Hz)

実施例 50

化合物 50

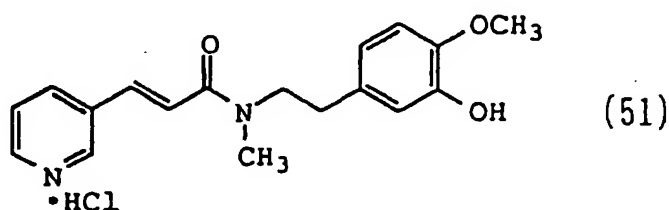


性状: mp 185-187°C (メタノール)

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 2.85 (2H, t, J=7.2Hz), 3.57 (2H, t, J=7.2Hz), 3.70 (3H, s), 6.59-6.73 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=15.9Hz), 7.63 (1H, d, J=15.9Hz), 8.06-8.13 (1H, m), 8.80-8.83 (2H, m), 9.06 (1H, s)

実施例 5 1

化合物 5 1

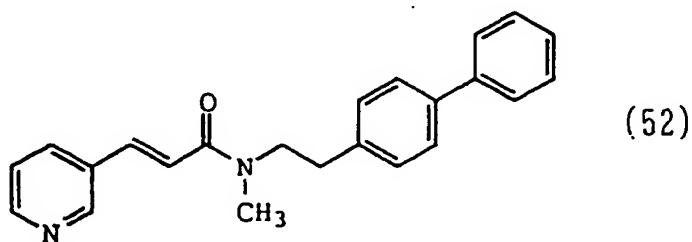


性状: アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.75 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.73 (3H, s), 6.64 (1H, dd, J=8.1, =2.1Hz), 6.72 (1H, d, J=2.1Hz), 6.82 (1H, d, J=8.1Hz), 6.95-7.17 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=15.7Hz), 7.52-7.82 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.59-8.61 (1H, m), 8.85 (1H, m)

実施例 5 2

化合物 5 2



性状: mp 123-124°C (ジクロロメタン-ヘキサン)

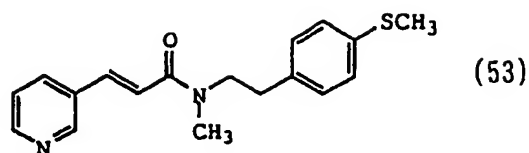
¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.90 (2H, t, J=7.2Hz), 3.03 (3H, s), 3.74 (2H, t,

546/1 → 329 → 337
334 → 337
514/183 → 277
357

$J=7.2\text{Hz}$), 7.00-7.08 (1H, m), 7.26-7.44 (7H, m), 7.51-7.56 (4H, m), 7.95 (1H, m), 8.50 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.73 (1H, m)

実施例 5 3

化合物 5 3

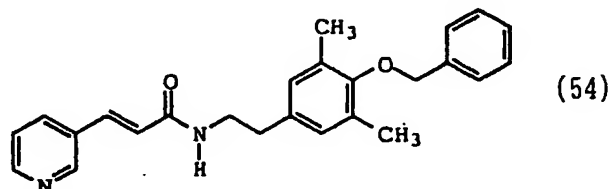


性状: mp 121-122°C (エタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ : 2.38 (3H, s), 2.83 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.67 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.18 (4H, m), 7.21-7.34 (2H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.50 (1H, dd, $J=4.7, 1.4\text{Hz}$), 8.71 (1H, m)

実施例 5 4

化合物 5 4

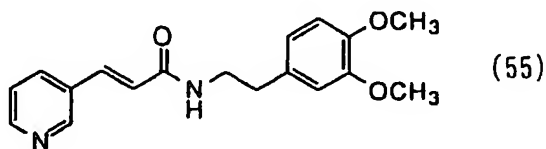


性状: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 2.29 (6H, s), 2.79 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.58-3.68 (2H, m), 4.80 (2H, s), 5.88 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.89 (2H, s), 7.29-7.51 (6H, m), 7.62 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.74-7.77 (1H, m), 8.55 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

実施例 5 5

化合物 5 5

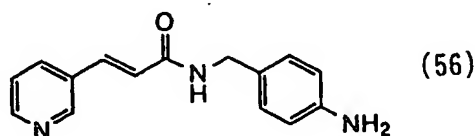


性状：mp 113-114℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.66 (2H, td, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$), 3.87 (6H, s), 5.73 (1H, br), 6.39 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.74-6.86 (3H, m), 7.30 (1H, dd, $J=7.6, 4.9\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.77 (1H, ddd, $J=7.6, 2.2, 1.7\text{Hz}$), 8.56 (1H, dd, $J=4.9, 1.7\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

実施例 5 6

化合物 5 6

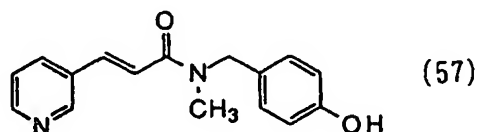


性状：mp 182-183℃ (エタノール-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.22 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.52 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.45 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 5 7

化合物 5 7

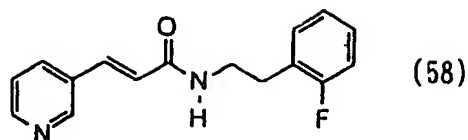


性状：mp 179-181℃ (エタノール-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 100℃) δ : 2.97 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.73 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.03 (1H, ddd, $J=8, 2, 2\text{Hz}$), 8.51 (1H, dd, $J=5, 2\text{Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.93 (1H, br)

実施例 5 8

化合物 5 8

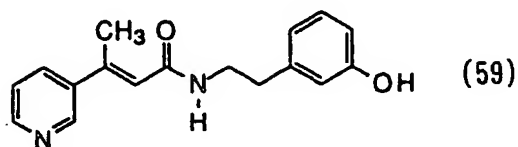


性状：mp 90-91℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.43 (2H, td, J=7, 6Hz), 6.70 (1H, d, J=16Hz), 7.10-7.36 (4H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.98 (1H, ddd, J=8, 2, 2Hz), 8.32 (1H, t, J=6Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz)

実施例 59

化合物 59

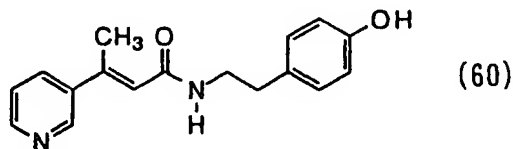


性状：mp 96-97℃ (酢酸エチル)

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.49 (3H, d, J=1Hz), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.48 (2H, t, J=7Hz), 6.22 (1H, d, J=1Hz), 6.60-6.73 (3H, m), 7.10 (1H, t, J=8Hz), 7.44 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.94 (1H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, d, J=5Hz), 8.64 (1H, d, J=2Hz)

実施例 60

化合物 60



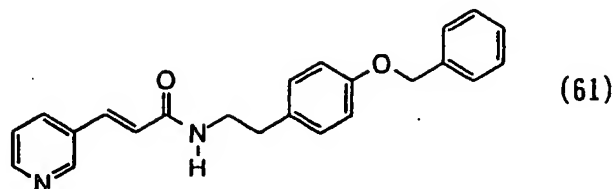
性状：mp 176-179℃ (酢酸エチル)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.48 (3H, d, J=1Hz), 2.64 (2H, t, J=7Hz), 3.25-3.32 (2H, m), 6.25 (1H, d, J=1Hz), 6.68 (2H, d, J=8Hz), 7.02 (2H, d, J=8Hz),

7.43 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.88 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, t, J=6Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.70 (1H, d, J=2Hz), 9.20 (1H, s)

実施例 6 1

化合物 6 1

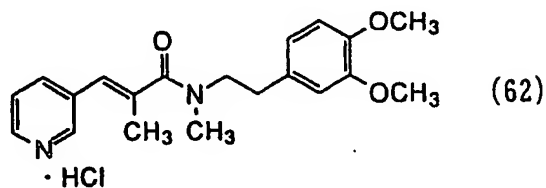


性状 : mp 157-158°C (エタノール-酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.84 (2H, t, J=7Hz), 3.64 (2H, td, J=7, 6Hz), 5.01 (2H, s), 5.67 (1H, br), 6.38 (1H, d, J=16Hz), 6.94 (2H, d, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.29-7.45 (6H, m), 7.61 (1H, d, J=16Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 8.56 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.72 (1H, d, J=2Hz)

実施例 6 2

化合物 6 2

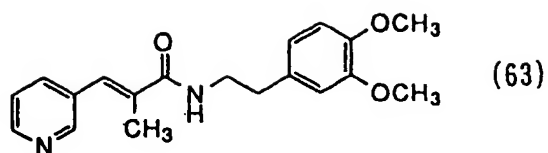


性状 : アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 1.89 (3H, d, J=1Hz), 2.80 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=7Hz), 3.70 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.26 (1H, br s), 6.72 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.79 (1H, d, J=2Hz), 6.84 (1H, d, J=8Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 8.44-8.45 (1H, m), 8.49-8.50 (1H, m)

実施例 6 3

化合物 6 3

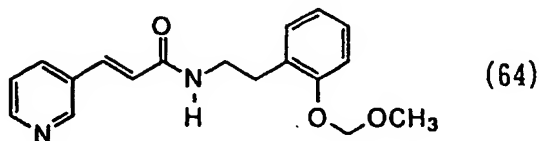


性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05 (3H, d, $J=1\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.63 (2H, td, $J=7, 6\text{Hz}$), 3.87 (6H, s), 6.12 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.75-6.86 (3H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.49-8.54 (2H, m)

実施例 6 4

化合物 6 4



性状：mp 75-77°C (酢酸エチルーヘキサン)

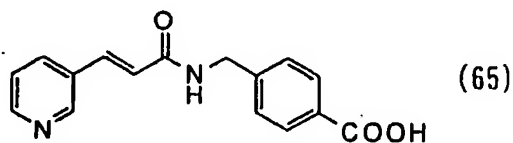
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.51 (3H, s), 3.67 (2H, td, $J=7, 6\text{Hz}$), 5.24 (2H, s), 5.96 (1H, br), 6.40 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.93-7.30 (5H, m), 7.59 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.56 (1H, dd, $J=5, 1\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 6 5～6 8

実施例 2 8、3 6、4 8 及び 5 4 で得られた化合物を常法によりアルカリ又は酸加水分解することにより、それぞれ化合物 6 5、化合物 6 6、化合物 6 7 及び化合物 6 8 を得た。

実施例 6 5

化合物 6 5

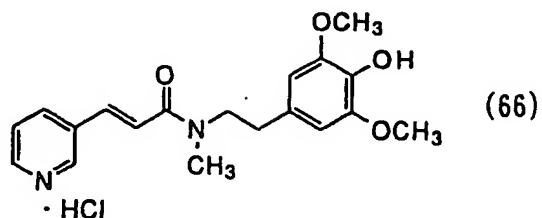


性状 : mp 245-248℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.49 (2H, d, J=6Hz), 6.82 (1H, d, J=16Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (1H, d, J=16Hz), 7.92 (2H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, d, J=8Hz), 8.56 (1H, d, J=5Hz), 8.75-8.81 (2H, m), 12.9 (1H, br)

実施例 6 6

化合物 6 6

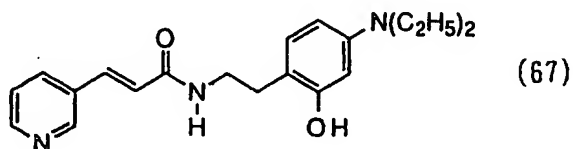


性状 : mp 152-155℃ (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 150℃) δ : 2.75 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.1Hz), 3.73 (6H, s), 6.64 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=15.6Hz), 7.33 (1H, d, J=15.6Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m), 8.72 (1H, br s)

実施例 6 7

化合物 6 7

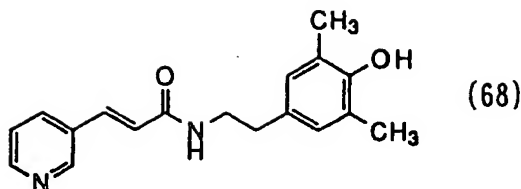


性状 : mp 150-152℃ (アセトン-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.06 (6H, t, J=6.9Hz), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 3.23 (4H, q, J=6.9Hz), 3.25-3.35 (2H, m), 6.06 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.17 (1H, d, J=2.4Hz), 6.73 (1H, d, J=15.9Hz), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.9Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.19 (1H, t, J=5.5Hz), 8.53-8.57 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=1.9Hz), 8.97 (1H, s)

実施例 68

化合物 68

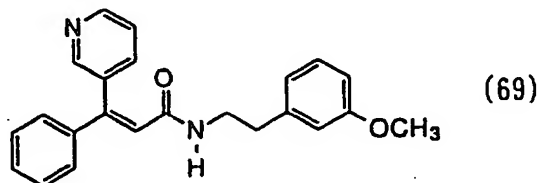


性状: mp 137-138℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 2.76 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58-3.67 (2H, m), 5.00 (1H, br s), 5.81 (1H, br s), 6.40 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.83 (2H, s), 7.30 (1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.77 (1H, dt, $J=8, 2\text{Hz}$), 8.55 (1H, dd, $J=5, 2\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 69

(Z)-N-(3-メトキシフェネチル)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 69) の合成



60% 水素化ナトリウム 528mg、ジメチルホスホ酢酸メチル 2.20g及びテトラヒドロフラン 100mlの混合物を室温で1時間攪拌後、氷冷攪拌下に3-ベンゾイルピリジン 2.01gを加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物に水酸化ナトリウム 4.40g/水 22ml -メタノール 22ml を加え室温で5時間攪拌した。反応液を塩化水素/メタノールで酸性とし、減圧下に濃縮後、析出した無機塩類をエタノール-酢酸エチルで洗いろ去した。ろ液を濃縮後、残留物を再結晶し、1次晶として(Z)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩酸塩を 1.00g (35%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.74 (1H, s), 7.35-7.52 (5H, m), 8.09-8.16 (1H, m), 8.43-8.49 (1H, m), 8.73-8.90 (2H, m)

更に母液より二次晶として(E)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩酸塩を 0.40g(14%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 6.73 (1H, s), 7.27-7.50 (5H, m), 8.05-8.15 (1H, m), 8.49-8.57 (1H, m), 8.78-8.91 (2H, m)

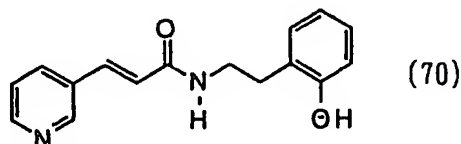
(Z)-3-フェニル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸・塩酸塩1.00g と3-メトキシフェネチルアミン0.60g を原料として実施例9に準じた方法により標題化合物1.33g(98%)を得た。

性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.41-3.51 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.50-5.68 (1H, m), 6.34 (1H, s), 6.64-6.68 (2H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 7.18-7.35 (7H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m)

実施例70

(E)-N-(2-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド(化合物70)の合成



トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 22.35g 及び N,N'-カルボニルジイミダゾール 24.54g をジメチルホルムアミド 300mlに溶解し、40℃で40分間攪拌した。次いで炭酸カリウム 41.4g及び2-ヒドロキシフェネチルアミン・臭化水素酸塩 32.70g を室温下に加え、1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物に氷冷攪拌下、希塩酸を加えた。析出結晶をろ取後水洗し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20:1)で精製後、メタノールより再結晶し標題化合物24.98g(62%)を得た。

性状：mp 170-172℃ (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.72-6.78 (3H, m), 6.99-7.10 (2H, m), 7.42-7.57 (2H, m), 7.99-8.04 (1H, m),

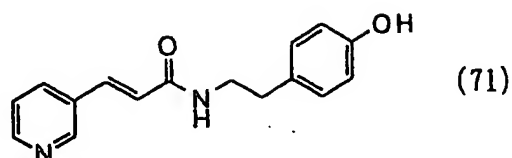
8.48-8.51 (1H, m), 8.68-8.69 (1H, m)

実施例 71～80

実施例 70 に準じた方法により化合物 71～化合物 80 を得た。

実施例 71

化合物 71

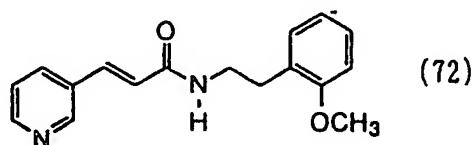


性状: mp 217-219℃ (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.51 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.16-3.26 (2H, m), 6.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28-7.34 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.79-7.85 (1H, m), 8.06 (1H, br t, $J=5.5\text{Hz}$), 8.40 (1H, dd, $J=4.7, 1.6\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.04 (1H, s)

実施例 72

化合物 72

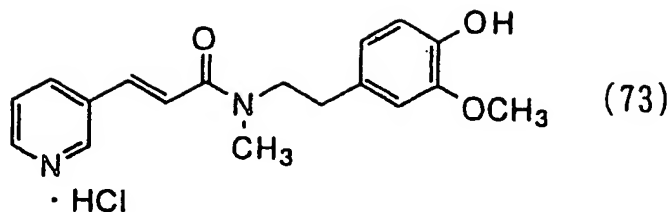


性状: 油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.91 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.59-3.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.14-6.34 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.83-7.31 (5H, m), 7.57 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.72-7.78 (1H, m), 8.51-8.54 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

実施例 73

化合物 73

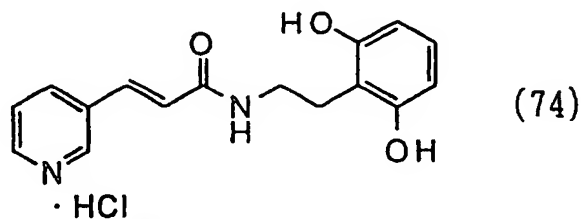


性状 : mp 192-199°C (エタノール-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.75 (2H, t, J=7Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7Hz), 3.74 (3H, s), 6.60 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.68 (1H, d, J=8Hz), 6.77 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 7.17 (1H, d, J=16Hz), 7.38 (1H, d, J=16Hz), 7.73 (1H, dd, J=8, 5Hz), 8.39 (1H, d, J=8Hz), 8.66 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.95 (1H, s)

実施例 7 4

化合物 7 4

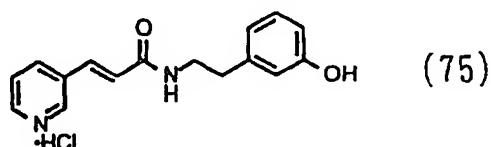


性状 : mp 215°C (分解) (酢酸エチル-メタノール)

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 2.92 (2H, t, J=7Hz), 3.50 (2H, t, J=7Hz), 6.31 (2H, d, J=8Hz), 6.82 (1H, t, J=8Hz), 6.94 (1H, d, J=16Hz), 7.61 (1H, d, J=16Hz), 8.08-8.14 (1H, m), 8.80-8.84 (2H, m), 9.07 (1H, s)

実施例 7 5

化合物 7 5



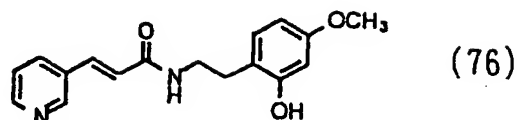
性状 : mp 155-159°C (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.70 (2H, t, J=7.3Hz), 3.35-3.45 (2H, m), 6.57-6.67 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=15.9Hz), 7.04-7.12 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=15.9Hz),

7.84-7.92 (1H, m), 8.40 (1H, t, J=5.6Hz), 8.49 (1H, d, J=8.2Hz), 8.78 (1H, d, J=5.0Hz), 9.01 (1H, s)

実施例 76

化合物 76

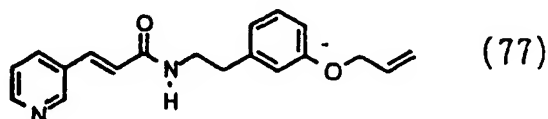


性状: mp 203-205°C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.65 (2H, t, J=7.3Hz), 3.27-3.39 (2H, m), 3.66 (3H, s), 6.31 (1H, dd, J=8.2, 2.5Hz), 6.39 (1H, d, J=2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=15.8Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.8Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.18-8.24 (1H, br), 8.53-8.56 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=1.9Hz), 9.43 (1H, s)

実施例 77

化合物 77

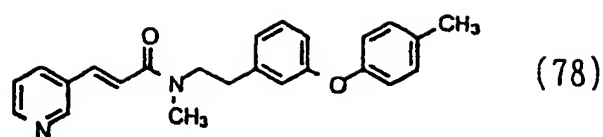


性状: mp 82.5-84.5°C (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.87 (2H, t, J=6.8Hz), 3.62-3.72 (2H, m), 4.51-4.55 (2H, m), 5.28 (1H, dd, J=10.5, 1.5Hz), 5.41 (1H, dd, J=17.3, 1.5Hz), 5.72-5.80 (1H, br), 6.04 (1H, ddd, J=17.3, 10.5, 5.3Hz), 6.39 (1H, d, J=15.7Hz), 6.78-6.84 (3H, m), 7.19-7.33 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.73-7.80 (1H, m), 8.53-8.57 (1H, m), 8.71 (1H, d, J=1.7Hz)

実施例 78

化合物 78

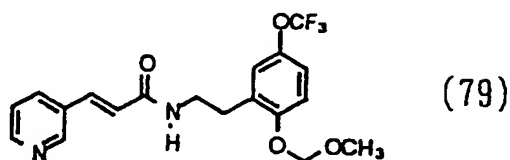


性状：油状物

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 2.25 (3H, s), 2.80-2.88 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.64-3.72 (2H, m), 6.71-7.15 (8H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=15.2Hz), 7.94-7.99 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m), 8.73-8.74 (1H, m)

実施例 79

化合物 79

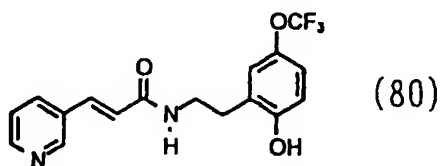


性状：油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.93 (2H, t, J=6.7Hz), 3.50 (3H, s), 3.60-3.71 (2H, m), 5.22 (2H, s), 5.85-5.93 (1H, br), 6.40 (1H, d, J=15.7Hz), 7.02-7.14 (3H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=15.7Hz), 7.77 (1H, d, J=7.9Hz), 8.56 (1H, d, J=4.6Hz), 8.71 (1H, s)

実施例 80

化合物 80



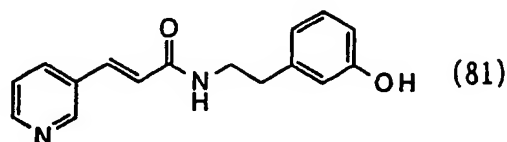
性状：mp 178-180°C (アセトン)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.75 (2H, t, J=7.1Hz), 3.36-3.46 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=15.8Hz), 6.86 (1H, d, J=8.9Hz), 6.99-7.15 (2H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.45

(1H, d, J=15.8Hz), 7.93-8.00 (1H, m), 8.25 (1H, t, J=5.6Hz), 8.53-8.56 (1H, m), 8.74 (1H, d, J=1.5Hz), 9.83 (1H, s)

実施例 8 1

(E)-N-(3-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 8 1) の合成



トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 179g のジクロロメタン 4.8L 溶液に、氷冷撹拌下にトリエチルアミン 584ml、ピバリン酸クロリド 148mlを順次加え、15分間撹拌した。続いて同温下に3-ヒドロキシフェネチルアミン・臭化水素酸塩 263gを加え、2時間撹拌した。溶媒を減圧下に留去後、残留物に水を加え、析出結晶をろ取り水洗後、エタノールより再結晶し標題化合物 251.4g (78%)を得た。

性状：mp 163.0-164.5℃ (エタノール)

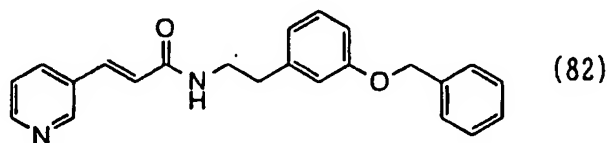
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.70 (2H, t, J=7Hz), 3.40 (2H, td, J=7, 5Hz), 6.59-6.66 (3H, m), 6.73 (1H, d, J=16Hz), 7.04-7.12 (1H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.24 (1H, t, J=5Hz), 8.52-8.56 (1H, m), 8.73-8.74 (1H, m), 9.25 (1H, s)

実施例 8 2 及び 8 3

実施例 8 1 に準じた方法により化合物 8 2 及び化合物 8 3 を得た。

実施例 8 2

化合物 8 2



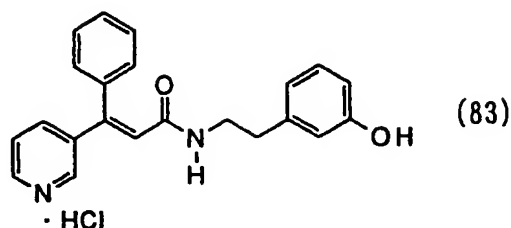
性状：mp 115-116℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.87 (2H, t, J=6.8Hz), 3.46-3.71 (2H, m), 5.06

(2H, s), 5.73 (1H, m), 6.37 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.81-6.89 (3H, m), 7.21-7.46 (7H, m), 7.61 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.73-7.79 (1H, m), 8.56 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

実施例 8 3

化合物 8 3

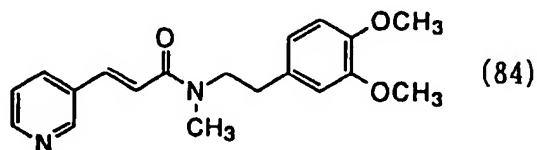


性状: mp 130-135°C (酢酸エチル-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.53 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.19-3.25 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.56-6.61 (3H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.13-7.16 (2H, m), 7.35-7.39 (4H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 8.02-8.05 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, m), 9.25 (1H, br s)

実施例 8 4

(E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 8 4) の合成



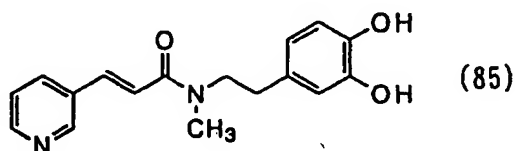
トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸メチル 326mg、3,4-ジメトキシ-N-メチルフエネチルアミン 390mg、60% 水素化ナトリウム 80mg 及びジエチレングリコールジメチルエーテル 2mlの混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1) で精製後、再結晶し標題化合物 278mg (43%) を得た。

性状: mp 84-86°C (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 150°C) δ : 2.78 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.67 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 6.81-6.83 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.31-7.36 (2H, m), 7.87-7.90 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 8.69-8.70 (1H, m)

実施例 85

(E)-N-(3,4-ジヒドロキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 85) の合成



実施例 84 で得られた (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 2.65g (8.31mmol) をジクロロメタン 66ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、 -30°C で 1M の三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 33ml を滴下し、14時間攪拌した。同温下でメタノールを加え反応を終結させた後、減圧下に溶媒を留去し、残留物に塩化水素/メタノール溶液を加え、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に水酸化カリウム/メタノール溶液を加え中和し、析出した無機塩類をろ去した。ろ液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) で精製後、再結晶し標題化合物 2.19g (90%) を得た。

性状: mp $155-158^\circ\text{C}$ (ジクロロメタン-ヘキサン-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 2.68 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.46-6.51 (1H, m), 6.62-6.66 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.35-7.39 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 7.94-7.98 (1H, m), 8.08 (1H, br s), 8.16 (1H, br s), 8.49-8.52 (1H, m), 8.73-8.74 (1H, m)

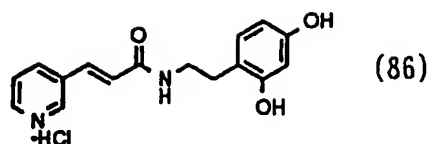
実施例 86~93

実施例 11、31、32、39、42、55 及び 69 で得られた各化合物を原料として、実施例 85 に準じた方法により化合物 86、化合物 87、化合物 88、化合物 89、化合物 90、化合物 91 及び化合物 92 を得た。また、化

物 9 2 を常法により塩酸塩とし、化合物 9 3 を得た。

実施例 8 6

化合物 8 6

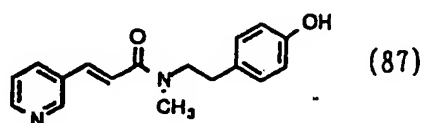


性状 : mp 190-196°C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (2H, t, J=7.3Hz), 3.28-3.36 (2H, m), 6.14 (1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 6.31 (1H, d, J=2.3Hz), 6.81 (1H, d, J=8.2Hz), 6.88 (1H, d, J=15.9Hz), 7.55 (1H, d, J=15.9Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.2, 5.4Hz), 8.34 (1H, t, J=5.6Hz), 8.54 (1H, d, J=8.2Hz), 8.79 (1H, d, J=5.4Hz), 9.03 (1H, s)

実施例 8 7

化合物 8 7

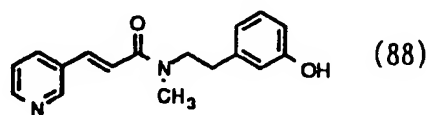


性状 : mp 155-157°C (酢酸エチル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ : 2.74 (2H, t, J=6.8Hz), 2.98 (3H, s), 3.62 (2H, t, J=6.8Hz), 6.66-6.70 (2H, m), 6.99-7.03 (3H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.50-8.52 (1H, m), 8.74 (1H, m), 8.77 (1H, s)

実施例 8 8

化合物 8 8

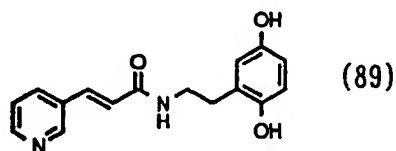


性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 150°C) δ : 2.78 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.57-6.66 (3H, m), 6.93-7.07 (2H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 8.47-8.50 (1H, m), 8.70-8.71 (1H, m)

実施例 89

化合物 89

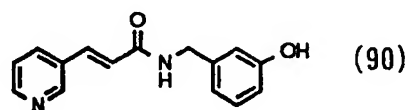


性状：mp $193-195^\circ\text{C}$ (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.65 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.33-3.38 (2H, m), 6.43 (1H, dd, $J=8.5, 2.9\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.42-7.46 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.96-7.99 (1H, m), 8.24 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.53-8.56 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.74-8.76 (1H, m)

実施例 90

化合物 90

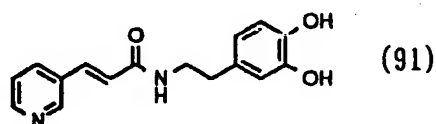


性状：mp $164-166^\circ\text{C}$ (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.43 (2H, s), 6.65-6.81 (3H, m), 6.77 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.10-7.18 (1H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 8.01-8.08 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m), 8.70-8.72 (1H, m)

実施例 91

化合物 91

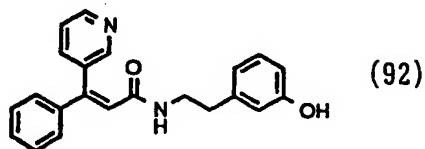


性状：mp 222-223℃（水-メタノール）

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.59 (2H, t, J=7.8Hz), 3.23-3.41 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=7.8, 2.2Hz), 6.61 (1H, d, J=2.2Hz), 6.64 (1H, d, J=7.8Hz), 6.72 (1H, d, J=16.1Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 7.44 (1H, d, J=16.1Hz), 7.97 (1H, ddd, J=8.3, 2.2, 1.7Hz), 8.55 (1H, dd, J=4.9, 1.7Hz), 8.75 (1H, d, J=2.2Hz)

実施例 9 2

化合物 9 2

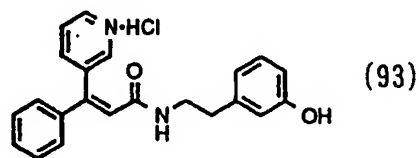


性状：アモルファス

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.63 (2H, t, J=7.1Hz), 3.31-3.38 (2H, m), 6.52 (1H, s), 6.62-6.76 (3H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.22-7.63 (7H, m), 8.34-8.35 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m)

実施例 9 3

化合物 9 3



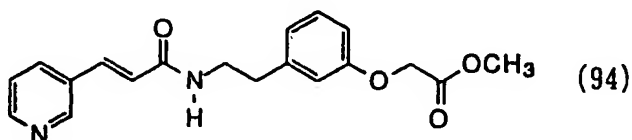
性状：mp 188-193℃（メタノール）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.57-2.64 (2H, m), 3.19-3.29 (2H, m), 6.59-6.64 (3H, m), 6.84 (1H, s), 7.03-7.11 (1H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 7.40-7.47 (3H, m)

m), 7.99-8.05 (1H, m), 8.23-8.29 (1H, m), 8.60-8.65 (1H, m), 8.82-8.83 (1H, m), 8.87-8.89 (1H, m)

実施例 9 4

[3- [2- [(E)-3-(3-ピリジル) アクリロイルアミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸メチル (化合物 9 4) の合成



実施例 8 1 で得られた (E)-N-(3-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 1.07 g (4.0 mmol) とクロロ酢酸メチル 0.52 g (4.8 mmol) をジメチルホルムアミド 12 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.66 g (12 mmol) を加え、60℃で8時間攪拌した。放冷後、反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ去し、ろ液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、残留物を再結晶し標題化合物 0.83 g (61%) を得た。

性状: mp 102-104℃ (酢酸エチル)

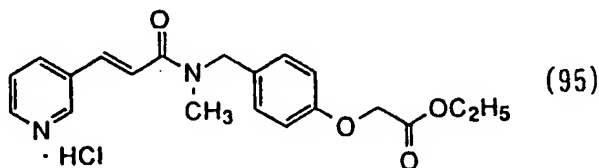
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.44 (2H, td, J=7, 6Hz), 3.71 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=16Hz), 6.76-6.88 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=8Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=16Hz), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.27 (1H, t, J=6Hz), 8.57 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.77 (1H, d, J=2Hz)

実施例 9 5 ~ 1 0 9

実施例 9 4 に準じた方法により化合物 9 5 ~ 化合物 1 1 1 を得た。

実施例 9 5

化合物 9 5

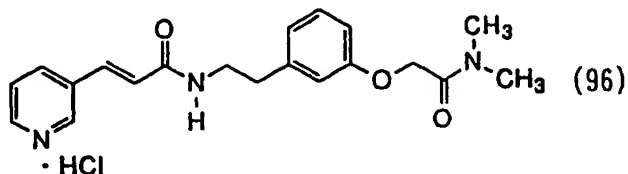


性状: mp 126-129℃ (エタノール-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 1.20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.52-7.63 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.61 (1H, dd, $J=5, 1\text{Hz}$), 8.93 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 9 6

化合物 9 6

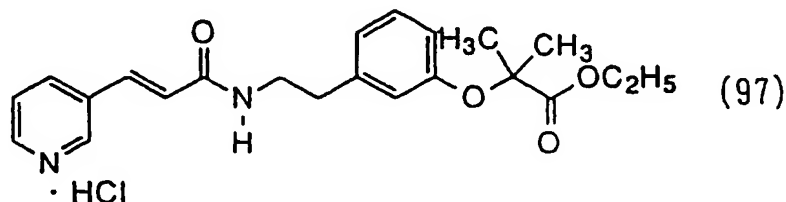


性状: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.76 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.83 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.44 (2H, td, $J=7, 6\text{Hz}$), 4.77 (2H, s), 6.72-6.96 (4H, m), 7.20 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.89-7.96 (1H, m), 8.46-8.56 (2H, m), 8.79 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9.03 (1H, s)

実施例 9 7

化合物 9 7

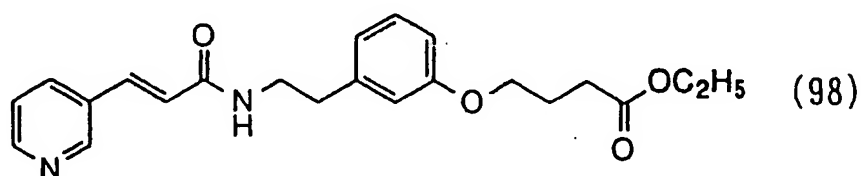


性状: mp 111-114 $^\circ\text{C}$ (エタノール-酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.50 (6H, s), 2.74 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.41 (2H, td, $J=7, 6\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.59-6.67 (2H, m), 6.85-6.89 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=8, 5\text{Hz}$), 8.44 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 8.52 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.79 (1H, dd, $J=5, 1\text{Hz}$), 9.03 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 9 8

化合物 9 8

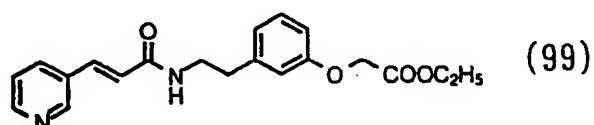


性状：mp 64-66℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 2.03-2.16 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=7.1Hz), 2.86 (2H, t, J=6.8Hz), 3.63-3.72 (2H, m), 4.00 (2H, t, J=6.1Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 5.87 (1H, br s), 6.42 (1H, d, J=15.7Hz), 6.75-6.82 (3H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 8.54-8.56 (1H, m), 8.71 (1H, br s)

実施例 99

化合物 99

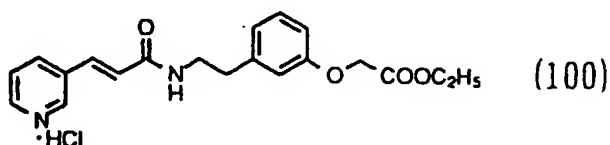


性状：mp 91-93℃ (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 2.86 (2H, t, J=6.7Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz), 4.62 (2H, s), 5.98 (1H, brt), 6.44 (1H, d, J=15.7Hz), 6.74-6.88 (3H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=15.7Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 8.52-8.56 (1H, m), 8.69-8.71 (1H, m)

実施例 100

化合物 100



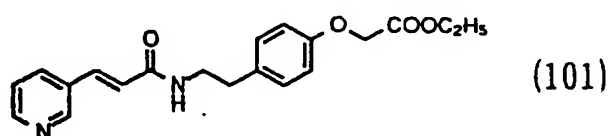
性状：mp 129-132℃ (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.20 (3H, t, J=7.1Hz), 2.77 (2H, t, J=7.1Hz), 3.38-3.49

(2H,m), 4.16 (2H,q,J=7.1Hz), 4.75 (2H, s), 6.73-6.87 (3H,m), 6.91 (1H,d,J=16.1Hz), 7.17-7.26 (1H,m), 7.56 (1H,d,J=16.1Hz), 7.91-7.98 (1H,m), 8.45 (1H,t,J=5.6Hz); 8.57 (1H,d,J=8.1Hz), 8.81 (1H,d,J=5.3Hz), 9.05 (1H, s)

実施例 101

化合物 101

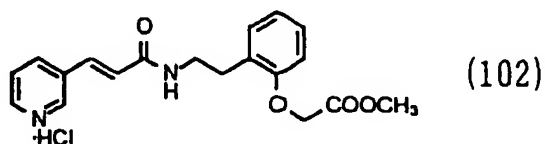


性状: mp 106-108°C (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 2.84 (2H, t, J=6.7Hz), 3.58-3.68 (2H,m), 4.27 (2H,q,J=7.1Hz), 4.61 (2H, s), 5.70-5.80 (1H, brt), 6.40 (1H,d,J=15.7Hz), 6.86 (2H,d,J=8.6Hz), 7.14 (2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.33 (1H,m), 7.61 (1H,d,J=15.7Hz), 7.75-7.80 (1H,m), 8.54-8.57 (1H,m), 8.71-8.72 (1H, m)

実施例 102

化合物 102

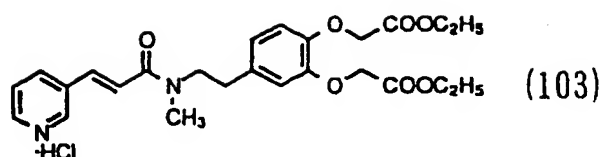


性状: mp 155.5-157.5°C (エーテル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84 (2H, t, J=7.2Hz), 3.40-3.50 (2H,m), 3.71 (3H,s), 4.86 (2H, s), 6.86-6.94 (2H,m), 6.90 (1H,d,J=15.9Hz), 7.14-7.21 (2H,m), 7.56 (1H,d,J=15.9Hz), 7.93 (1H,dd,J=8.1, 5.4Hz), 8.39 (1H, t, J=5.3Hz), 8.54 (1H,d,J=8.1Hz), 8.80 (1H,d,J=5.4Hz), 9.04 (1H, s)

実施例 103

化合物 103

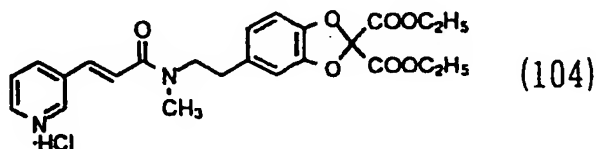


性状：mp 131-133℃ (エタノール-酢酸エチル)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 1.20 (3H, t, J=7.1Hz), 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.77 (2H, t, J=7.0Hz), 2.98 (3H, s), 3.66 (2H, t, J=7.0Hz), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.16 (2H, q, J=7.1Hz), 4.62 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.75-6.87 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=15.7Hz), 7.39 (1H, d, J=15.7Hz), 7.52-7.60 (1H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 8.57-8.61 (1H, m), 8.85 (1H, s)

実施例 104

化合物 104

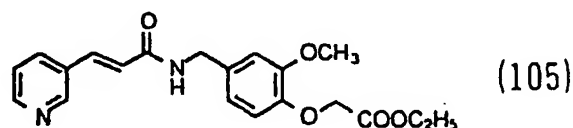


性状：mp 138-140℃ (エタノール-酢酸エチル)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 1.23 (6H, t, J=7.1Hz), 2.81 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7.1Hz), 4.29 (4H, q, J=7.1Hz), 6.77-6.97 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=15.4Hz), 7.40 (1H, d, J=15.4Hz), 7.54-7.61 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=8.3Hz), 8.58-8.62 (1H, m), 8.87 (1H, s)

実施例 105

化合物 105



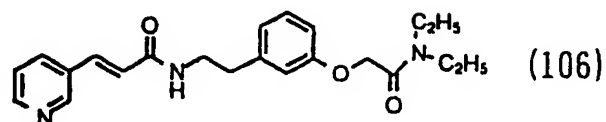
性状：mp 105-107℃ (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz),

4.51 (2H, d, J=5.7Hz), 4.66 (2H, s), 6.30-6.40 (1H, br), 6.49 (1H, d, J=15.7Hz), 6.77 (1H, d, J=8.1Hz), 6.81-6.89 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=15.7Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 8.52-8.56 (1H, m), 8.68-8.69 (1H, m)

实施例 106

化合物 106

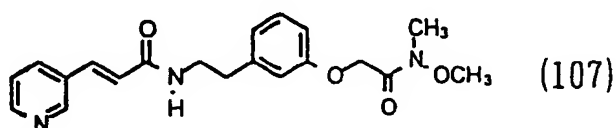


性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, J=7.1Hz), 1.22 (3H, t, J=7.1Hz), 2.86 (2H, t, J=6.6Hz), 3.37 (2H, q, J=7.1Hz), 3.39 (2H, q, J=7.1Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.12-6.16 (1H, br), 6.54 (1H, d, J=15.7Hz), 6.77-6.85 (3H, m), 7.18-7.37 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=15.7Hz), 7.76-8.47 (1H, m), 8.53-8.56 (1H, m), 8.71 (1H, d, J=1.7Hz)

实施例 107

化合物 107

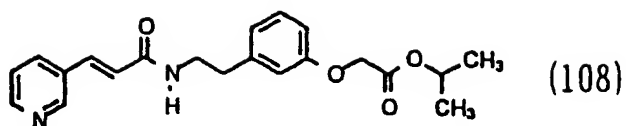


性状：油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.86 (2H, t, J=6.6Hz), 3.20 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.83 (2H, s), 5.98-6.05 (1H, br), 6.48 (1H, d, J=15.7Hz), 6.77-6.86 (3H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=15.7Hz), 7.75-7.82 (1H, m), 8.53-8.56 (1H, m), 8.71 (1H, s)

实施例 108

化合物 108

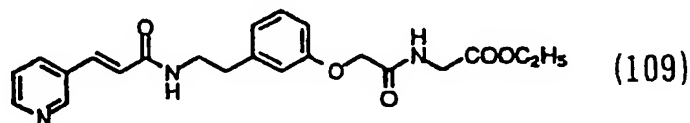


性状：mp 115.5-117.5℃ (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (6H, d, J=6.3Hz), 2.86 (2H, t, J=6.7Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 4.59 (2H, s), 5.11 (1H, septet, J=6.3Hz), 5.75-5.85 (1H, br), 6.42 (1H, d, J=15.7Hz), 6.74-6.80 (2H, m), 6.83-6.88 (1H, m), 7.20-7.33 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.75-7.82 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m), 8.72 (1H, d, J=2.0Hz)

実施例 109

化合物 109

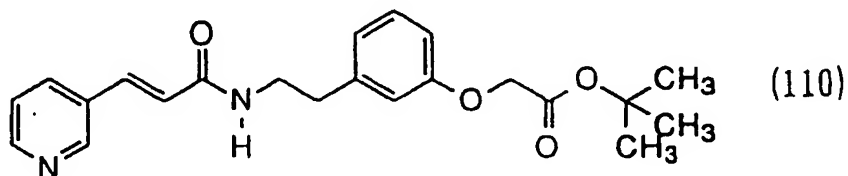


性状：mp 130-132℃ (エタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 2.89 (2H, t, J=6.8Hz), 3.62-3.73 (2H, m), 4.12 (2H, d, J=5.5Hz), 4.22 (2H, q, J=7.1Hz), 4.55 (2H, s), 5.75-5.90 (1H, br), 6.41 (1H, d, J=15.7Hz), 6.79-6.95 (3H, m), 7.00-7.15 (1H, br), 7.23-7.33 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=15.7Hz), 7.75-7.82 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=1.9Hz)

実施例 110

化合物 110

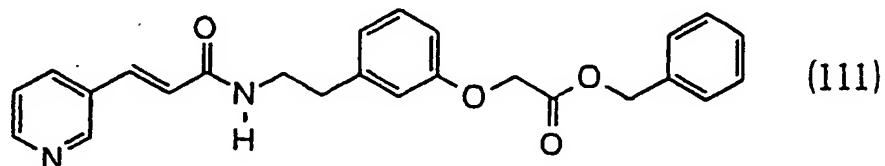


性状：mp 87-88℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.86 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.60-3.70 (2H, m), 4.51 (2H, s), 6.03 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.72-6.86 (3H, m), 7.18-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.74-7.79 (1H, m), 8.54 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$), 8.70 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

実施例 1 1 1

化合物 1 1 1



性状: mp 114-116°C (酢酸エチル-ヘキサン)

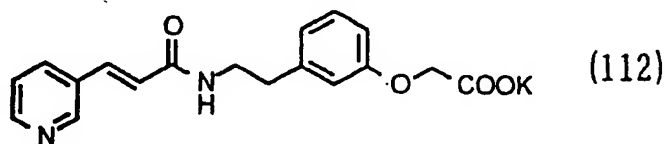
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.84 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.58-3.68 (2H, m), 4.67 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.76 (1H, m), 6.40 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.75-6.88 (3H, m), 7.19-7.38 (7H, m), 7.60 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.77 (1H, m), 8.55 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)

実施例 1 1 2 及び 1 1 3

実施例 9 9 で得られた化合物をアルカリ又は酸加水分解することにより化合物 1 1 2 及び化合物 1 1 3 を得た。

実施例 1 1 2

化合物 1 1 2

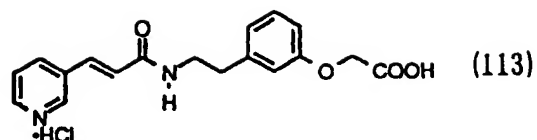


性状: mp 272-275°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.71 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.35-3.38 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.59-6.71 (3H, m), 6.83 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.12 (1H, t, $J=8.0$), 7.39-7.49 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.98-8.04 (1H, m), 8.40 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 8.52-8.55 (1H, m), 8.75-8.76 (1H, m)

実施例 1 1 3

化合物 1 1 3

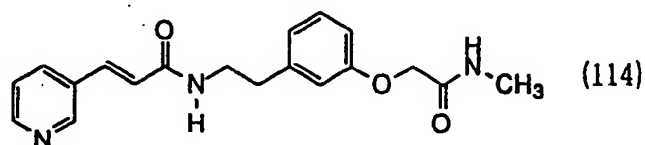


性状：mp 180-190℃ (1N塩酸)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.77 (2H, t, J=7.2Hz), 3.38-3.49 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.72-6.86 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=16.0Hz), 7.17-7.25 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=16.0Hz), 7.87-7.95 (1H, m), 8.44 (1H, t, J=5.6Hz), 8.51-8.55 (1H, m), 8.77-8.80 (1H, m), 9.03 (1H, s)

実施例 1 1 4

(E)-N- [3- [(メチルカルバモイル) メトキシ] フェネチル] -3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 1 1 4) の合成



実施例 9 4 で得られた [3- [2- [(E)-3-(3-ピリジル) アクリロイルアミノ] エチル] フェノキシ] 酢酸メチル 0.34 g (1.0 mmol) をメタノール 6 ml に溶解し、40%メチルアミンメタノール溶液 0.8 ml を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物を再結晶し標題化合物 0.30 g (88%) を得た。

性状：mp 140-141℃ (酢酸エチル-メタノール)

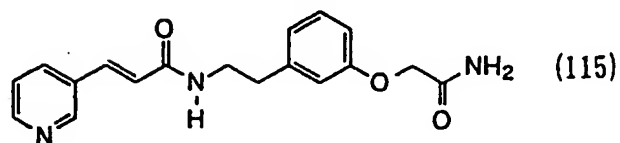
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.65 (3H, d, J=5Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 3.43 (2H, td, J=7, 6Hz), 4.44 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=16Hz), 6.78-6.87 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=8Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.95-8.03 (2H, m), 8.26 (1H, t, J=6Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz)

実施例 1 1 5 ~ 1 2 5

実施例 114 に準じた方法により化合物 115 ~ 化合物 125 を得た。

実施例 115

化合物 115

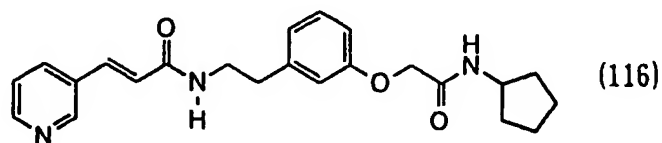


性状: mp 146-147°C (酢酸エチル-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.59 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.25 (2H, td, $J=7, 6\text{Hz}$), 4.23 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.61-6.69 (3H, m), 7.05 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.23-7.33 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 8.38 (1H, dd, $J=5, 1\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 116

化合物 116

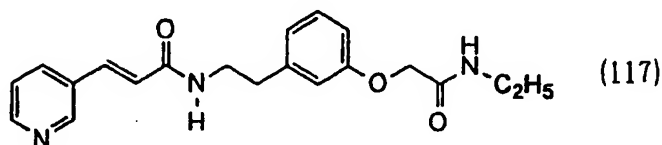


性状: mp 154-155°C (酢酸エチル-メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.37-1.84 (8H, m), 2.75 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.35-3.47 (2H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 4.43 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.82-6.86 (3H, m), 7.22 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.42-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.93-8.01 (2H, m), 8.27 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 8.55 (1H, dd, $J=5, 1\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

実施例 117

化合物 117

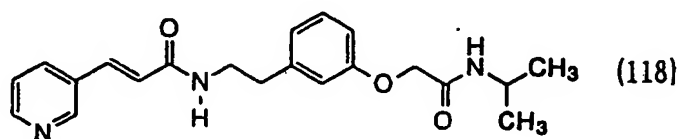


性状：mp 137-139℃ (酢酸エチル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.03 (3H, t, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 3.08-3.22 (2H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=16Hz), 6.78-6.87 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=8Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, t, J=5Hz), 8.27 (1H, t, J=6Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz)

実施例 118

化合物 118

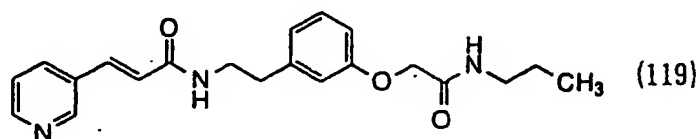


性状：mp 143-144℃ (酢酸エチル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.08 (6H, d, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 3.36-3.48 (2H, m), 3.86-4.03 (1H, m), 4.42 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=16Hz), 6.77-6.87 (3H, m), 7.22 (1H, t, J=8Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.87 (1H, d, J=8Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.27 (1H, t, J=6Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz)

実施例 119

化合物 119



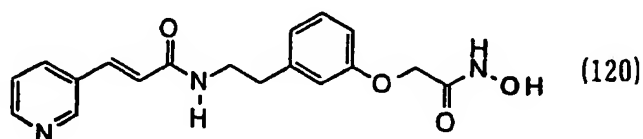
性状：mp 140-142℃ (酢酸エチル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.81 (3H, t, J=7Hz), 1.34-1.52 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 3.08 (2H, td, J=7, 6Hz), 3.35-3.47 (2H, m), 4.45 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=16Hz), 6.76-6.87 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=8Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, t, J=6Hz), 8.26

(1H, t, J=6Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz)

実施例 120

化合物 120

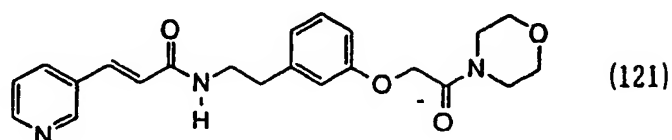


性状: mp 145-148°C (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.76 (2H, t, J=7Hz), 3.37-3.47 (2H, m), 4.45 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=16Hz), 6.77-6.86 (3H, m), 7.22 (1H, t, J=8Hz), 7.41-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.26 (1H, t, J=6Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz), 8.98 (1H, br s), 10.8 (1H, br)

実施例 121

化合物 121

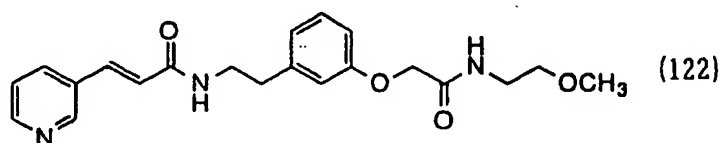


性状: アモルファス

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.87 (2H, t, J=6.7Hz), 3.56-3.71 (10H, m), 4.71 (2H, s), 5.91-5.99 (1H, br), 6.49 (1H, d, J=15.7Hz), 6.77-6.89 (3H, m), 7.20-7.33 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.75-7.82 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m), 8.72 (1H, d, J=1.3Hz)

実施例 122

化合物 122

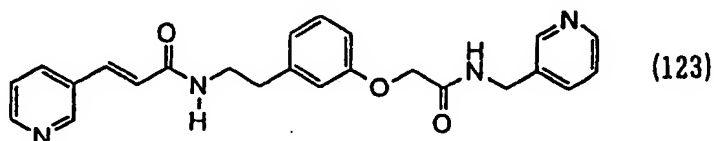


性状：mp 122-123℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.89 (2H, t, J=6.8Hz), 3.34 (3H, s), 3.46-3.55 (4H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.48 (2H, s), 5.94 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=15.7Hz), 6.76-6.95 (4H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=15.7Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 8.56 (1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.72 (1H, d, J=1.7Hz)

実施例 1 2 3

化合物 1 2 3

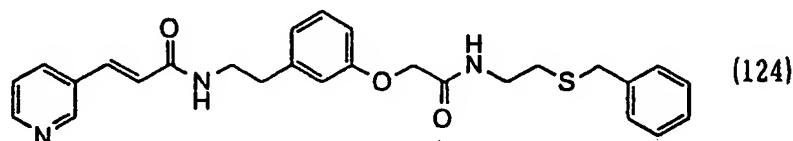


性状：mp 148-149℃ (エーテル-メタノール)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.88 (2H, t, J=6.7Hz), 3.59-3.69 (2H, m), 4.54 (2H, s), 4.57 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=15.7Hz), 6.51 (1H, m), 6.77-6.79 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=7.6Hz), 7.03 (1H, m), 7.21-7.31 (3H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=15.7Hz), 7.71-7.77 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=2.1Hz), 8.48-8.56 (2H, m), 8.68 (1H, d, J=2.0Hz)

実施例 1 2 4

化合物 1 2 4

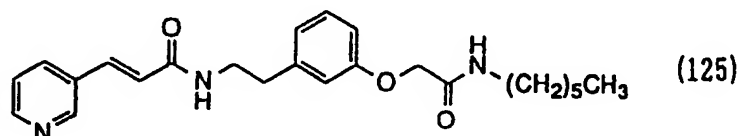


性状：mp 108-110℃ (塩化メチレン-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.59 (2H, t, J=6.3Hz), 2.88 (2H, t, J=6.9Hz), 3.49 (2H, q, J=6.3Hz), 3.62-3.71 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.79 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=15.7Hz), 6.77-6.92 (4H, m), 7.21-7.32 (7H, m), 7.62 (1H, d, J=15.7Hz), 7.74-7.79 (1H, m), 8.56 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.72 (1H, d, J=2.0Hz)

実施例 1 2 5

化合物 1 2 5

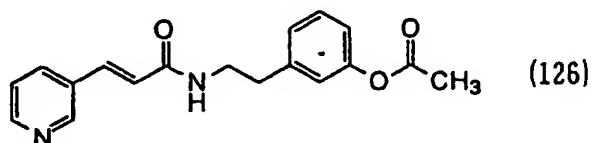


性状：mp 102-103℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.84-0.91 (3H, m), 1.28-1.34 (6H, m), 1.46-1.57 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=6.9Hz), 3.28-3.38 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.47 (2H, s), 5.85 (1H, m), 6.43 (1H, d, J= 15.7Hz), 6.57 (1H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=7.7Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=15.7Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 8.52 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 8.72 (1H, d, J=2.0Hz)

実施例 1 2 6

3- [2- [[(E)-3- (3-ピリジル) アクリロイル] アミノ] エチル] フェニルアセタート (化合物 1 2 6) の合成



実施例 8 1 で得られた (E)-N- (3-ヒドロキシフェネチル)-3- (3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 600mg (2.24mmol) をピリジン 4.0ml に溶解し、氷冷下で無水酢酸 0.40ml (4.24mmol) を加えた後、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ジクロロメタン = 1 : 30) で精製後、再結晶し標題化合物 574mg (82%) を得た。

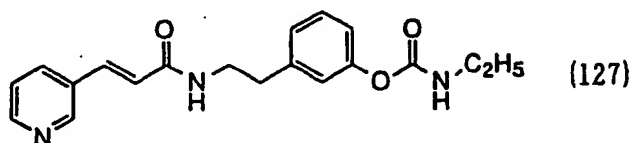
性状：mp 99℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.29 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=6.7Hz), 3.61-3.71 (2H, m), 5.85-5.95 (1H, br), 6.44 (1H, d, J=15.7Hz), 6.95-6.99 (2H, m),

6.99-7.11 (1H, m), 7.28-7.38 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=15.7Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 8.54-8.56 (1H, m), 8.73 (1H, s)

実施例 127

(E)-N-[3-[(エチルカルバモイル)オキシ]フェネチル]-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 127) の合成



実施例 81 で得られた (E)-N-(3-ヒドロキシフェネチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 700mg (2.61mmol) をジメチルホルムアミド 5.0ml に溶解し、氷冷下でイソシアン酸エチル 0.25ml (3.20mmol) 及びトリエチルアミン 0.40ml (2.89mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：ジクロロメタン=1:30) で精製後、再結晶し標題化合物 590mg (66%) を得た。

性状：mp 130℃ (アセトン)

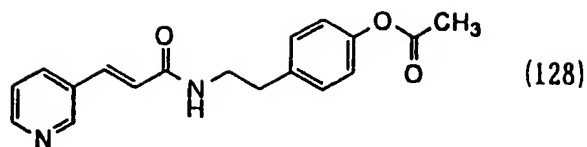
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 2.88 (2H, t, J=6.5Hz), 3.22-3.37 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 5.10-5.20 (1H, br), 6.00-6.10 (1H, br), 6.48 (1H, d, J=15.7Hz), 6.98-7.07 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=15.7Hz), 7.79 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52-8.56 (1H, m), 8.71-8.72 (1H, m)

実施例 128～134

実施例 126 又は実施例 127 に準じた方法により化合物 128～化合物 134 を得た。

実施例 128

化合物 128

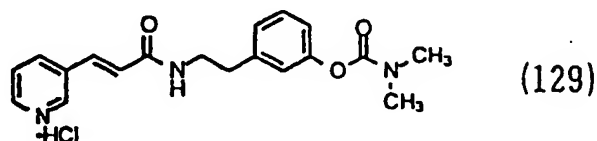


性状：mp 118-121℃ (酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 3.65 (2H, td, J=7, 6Hz), 5.91 (1H, br t), 6.42 (1H, d, J=16Hz), 7.03 (2H, d, J=9Hz), 7.22 (2H, d, J=9Hz), 7.30 (1H, dd, J=8, 5Hz), 7.61 (1H, d, J=16Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 8.55 (1H, d, J=5Hz), 8.72 (1H, d, J=2Hz)

実施例 129

化合物 129

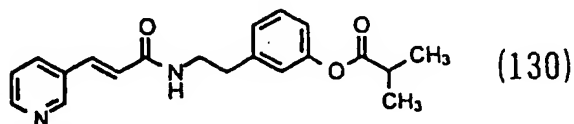


性状：mp 142-144℃ (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.81 (2H, t, J=7.2Hz), 2.90 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.39-3.50 (2H, m), 6.93-7.12 (3H, m), 6.95 (1H, d, J=16.0Hz), 7.26-7.35 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=16.0Hz), 7.94-8.02 (1H, m), 8.53 (1H, t, J=5.5Hz), 8.61 (1H, d, J=8.2Hz), 8.83 (1H, d, J=5.0Hz), 9.07 (1H, s)

実施例 130

化合物 130



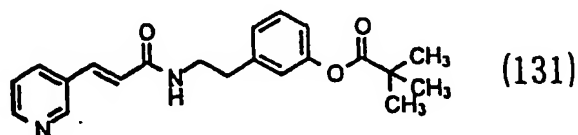
性状：mp 96 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J=7.0Hz), 2.80 (1H, septet, J=7.0Hz), 2.90 (2H, t, J=6.6Hz), 3.60-3.70 (2H, m), 5.85-5.95 (1H, br), 6.45 (1H, d,

J=15.7Hz), 6.92-6.98 (2H,m), 7.06-7.10 (1H,m), 7.25-7.46 (2H,m), 7.60 (1H,d,J=15.7Hz), 7.76-7.82 (1H,m), 8.53-8.57 (1H,m), 8.72-8.74 (1H,m)

実施例 1 3 1

化合物 1 3 1

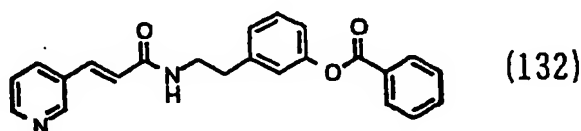


性状: mp 106℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (9H,s), 2.90 (2H,t,J=6.6Hz), 3.60-3.70 (2H,m), 5.85-5.95 (1H,br), 6.46 (1H,d,J=15.7Hz), 6.91-6.96 (2H,m), 7.06-7.10 (1H,m), 7.26-7.38 (2H,m), 7.60 (1H,d,J=15.7Hz), 7.77-7.83 (1H,m), 8.54-8.57 (1H,m), 8.74 (1H,br s)

実施例 1 3 2

化合物 1 3 2

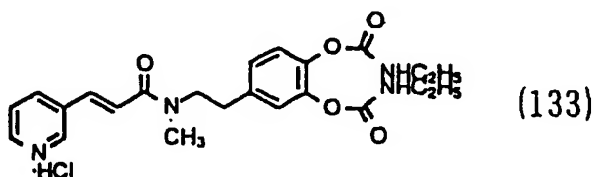


性状: mp 114℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.93 (2H,t,J=6.6Hz), 3.63-3.73 (2H,m), 5.90-6.00 (1H,br), 6.47 (1H,d,J=15.7Hz), 7.08-7.16 (3H,m), 7.26-7.69 (6H,m), 7.76-7.82 (1H,m), 8.15-8.21 (2H,m), 8.53-8.66 (1H,m), 8.73-8.74 (1H,m)

実施例 1 3 3

化合物 1 3 3

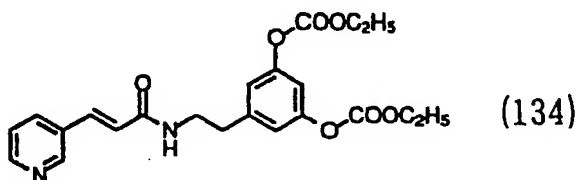


性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.09 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.95-3.11 (7H, m), 3.69 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.03-7.19 (3H, m), 7.15 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.53-7.60 (1H, m), 8.21-8.26 (1H, m), 8.57-8.61 (1H, m), 8.87 (1H, s)

実施例 134

化合物 134

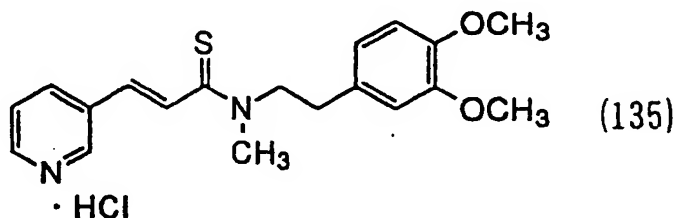


性状：mp $85-88^\circ\text{C}$ (酢酸エチル-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.88-2.96 (2H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 4.30 (4H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.80-5.86 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.95-6.99 (3H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.77-7.83 (1H, m), 8.55-8.58 (1H, m), 8.75-8.76 (1H, m)

実施例 135

(E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸チオアミド・塩酸塩 (化合物 135) の合成



実施例 84 で得られた (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 1.63g、ローソン試薬 1.03g 及びキシレン 10ml の混合物を 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30:1) で精製し、(E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸チオアミドを

油状物として 1.66g (97%) 得た。次にこのものに塩化水素・メタノールを加え塩酸塩とした後、酢酸エチル・メタノールの混合溶媒で再結晶し、標題化合物 1.68 g (89%) を得た。

性状：mp 167-169℃ (酢酸エチル・メタノール)

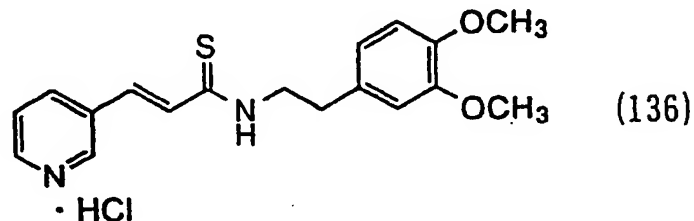
¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.79 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.67-3.74 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.83 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=15.1Hz), 7.37 (1H, d, J=15.1Hz), 7.66-7.73 (1H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 8.63-8.66 (1H, m), 8.93 (1H, br s)

実施例 136～139

実施例 135 に準じた方法により化合物 136～化合物 139 を得た。

実施例 136

化合物 136

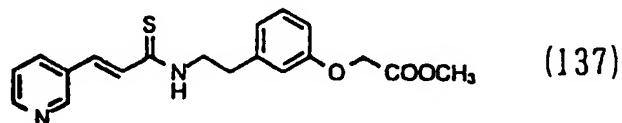


性状：mp 182-187℃ (メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.88-2.95 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.81-3.92 (2H, m), 6.76-6.91 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=15.6Hz), 7.77 (1H, d, J=15.6Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.2, 5.4Hz), 8.58 (1H, d, J=8.2Hz), 8.82 (1H, d, J=5.4Hz), 9.08 (1H, br s), 10.62 (1H, t, J=5.2Hz)

実施例 137

化合物 137

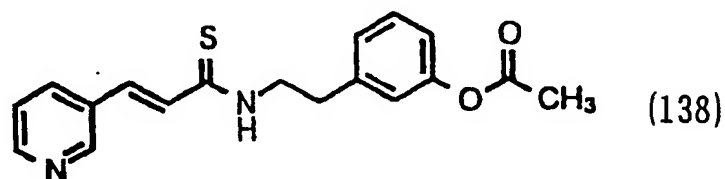


性状：mp 102-104℃ (ジクロロメタン・エーテル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.04-4.14 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.74-6.92 (3H, m), 6.83 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.20-7.33 (2H, m), 7.60-7.72 (1H, br), 7.76 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.76-7.84 (1H, m), 8.50-8.55 (1H, m), 8.71 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

実施例 138

化合物 138

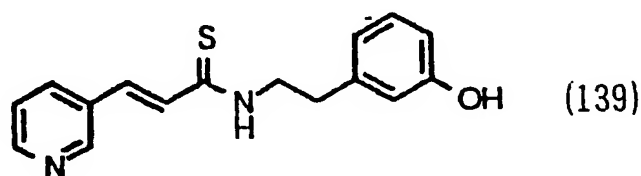


性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.03-4.15 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.95-7.01 (2H, m), 7.09-7.15 (1H, m), 7.25-7.41 (2H, m), 7.50-7.62 (1H, br), 7.75 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.78-7.86 (1H, m), 8.51-8.56 (1H, m), 8.73-8.76 (1H, m)

実施例 139

化合物 139



性状：mp 199-201 $^{\circ}\text{C}$ (メタノール)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.87 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.77-3.89 (2H, m), 6.58-6.71 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.41-7.49 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.96-8.04 (1H, m), 8.54-8.59 (1H, m), 8.76-8.79 (1H, m), 9.32 (1H, s), 10.20-10.30 (1H, br)

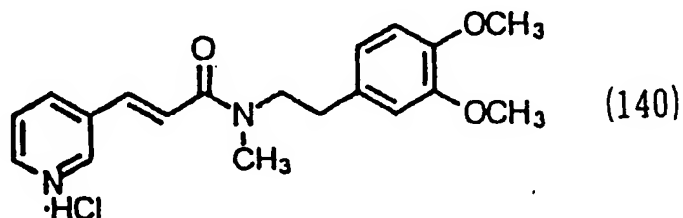
実施例 140～147

実施例 84 で得られた (E)-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミドを原料として無機酸又は有機酸と処理し、化合物 1

40～化合物147を得た。

実施例140

化合物140

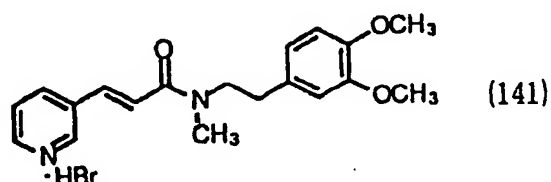


性状：mp 165-170℃ (イソプロパノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.70-6.84 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=14.8Hz), 7.36 (1H, d, J=14.8Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 8.17-8.22 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m), 8.84 (1H, s)

実施例141

化合物141

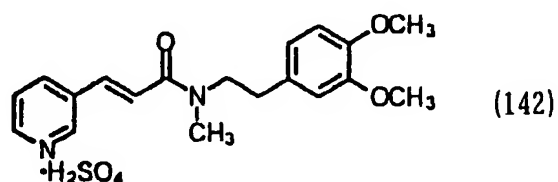


性状：mp 201-205℃ (エーテル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.70-6.82 (3H, m), 7.11 (1H, d, J=15.6Hz), 7.37 (1H, d, J=15.6Hz), 7.60-7.67 (1H, m), 8.26-8.31 (1H, m), 8.61-8.65 (1H, m), 8.88 (1H, s)

実施例142

化合物142

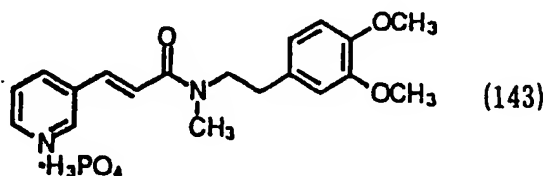


性状：mp 138℃ (エーテル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.71-6.81 (3H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.33-7.41 (1H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.29-8.34 (1H, m), 8.62-8.66 (1H, m), 8.88 (1H, s)

実施例 1 4 3

化合物 1 4 3

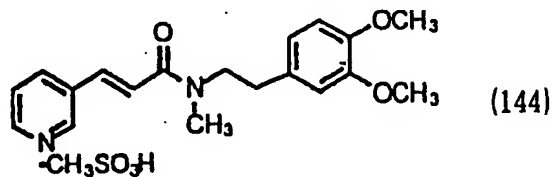


性状：mp 152℃ (エーテル-メタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.63-3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.84 (3H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

実施例 1 4 4

化合物 1 4 4

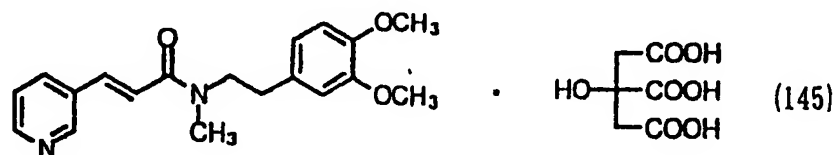


性状：アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.44 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.66-3.72 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.71-6.84 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=15.2Hz), 7.36 (1H, d, J=15.2Hz), 7.58-7.66 (1H, m), 8.23-8.28 (1H, m), 8.60-8.63 (1H, m), 8.85 (1H, s)

実施例 1 4 5

化合物 1 4 5

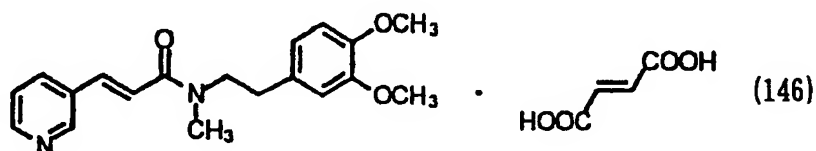


性状：mp 129.5-131.5℃ (アセトン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.71-2.82 (6H, m), 2.99 (3H, s), 3.63-3.71 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.76 (1H, m), 6.79-6.84 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

実施例 1 4 6

化合物 1 4 6

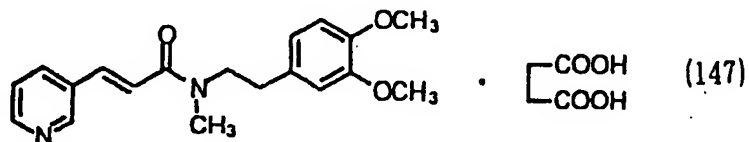


性状：mp 128.5-130℃ (エタノール)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=7.1Hz), 3.72 (3H, s), 6.63 (2H, s), 6.70-6.76 (1H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.72 (1H, s)

実施例 1 4 7

化合物 1 4 7



性状：mp 104-106℃ (アセトン)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.43 (4H, s), 2.78 (2H, t, J=7.1Hz), 2.99 (3H, s), 3.63-3.72 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.70-6.85 (3H, m), 6.95-7.04

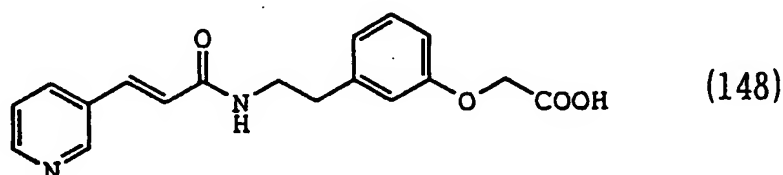
(1H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 8.73 (1H, s)

実施例 148

実施例 112 に準じた方法により化合物 148 ~ 化合物 152 を得た。

実施例 148

化合物 148

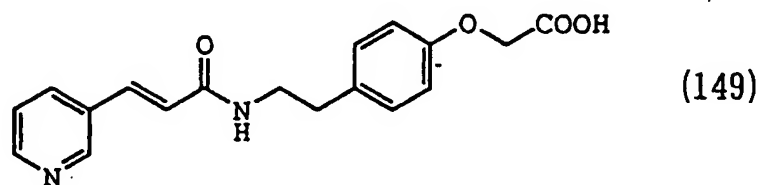


性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.75 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.33-3.47 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.71-6.85 (3H, m), 6.72 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.41-7.47 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.94-8.00 (1H, m), 8.25 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 8.53-8.56 (1H, m), 8.75 (1H, s)

実施例 149

化合物 149

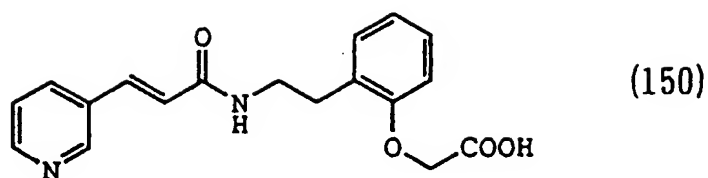


性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.33-3.44 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.41-7.47 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.94-8.00 (1H, m), 8.23 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.53-8.57 (1H, m), 8.74-8.76 (1H, m)

実施例 150

化合物 150

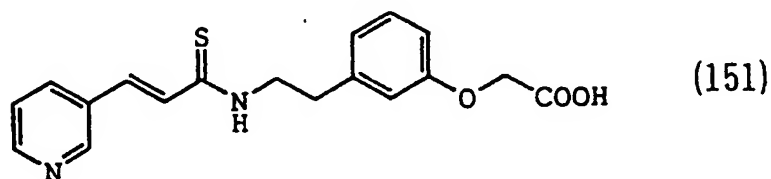


性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.82 (2H, t, J=7.2Hz), 3.30-3.50 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=15.9Hz), 6.83-6.94 (2H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=15.9Hz), 7.93-8.01 (1H, m), 8.21 (1H, t, J=5.6Hz), 8.52-8.56 (1H, m), 8.73-8.75 (1H, m)

实施例 151

化合物 151

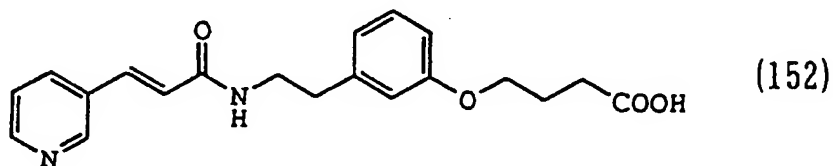


性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.94 (2H, t, J=7.4Hz), 3.80-3.92 (2H, m), 4.65 (2H, s), 6.73-6.90 (3H, m), 7.17 (1H, d, J=15.5Hz), 7.18-7.28 (1H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=15.5Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.54-8.58 (1H, m), 8.77-8.79 (1H, m), 10.27 (1H, t, J=4.9Hz)

实施例 152

化合物 152



性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.85-1.99 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7Hz), 2.75 (2H, t, J=7Hz), 3.37-3.47 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6Hz), 6.73 (1H, d, J=16Hz),

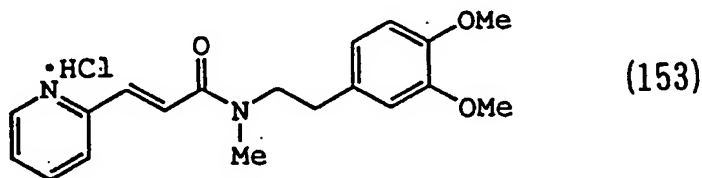
6.74-6.81 (3H, m), 7.20 (1H, t, J=8Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=16Hz), 7.97 (1H, d, J=8Hz), 8.24 (1H, t, J=6Hz), 8.55 (1H, dd, J=5, 1Hz), 8.75 (1H, d, J=2Hz)

実施例 153 及び 154

実施例 9 に準じた方法により化合物 153 及び化合物 154 を得た。

実施例 153

化合物 153

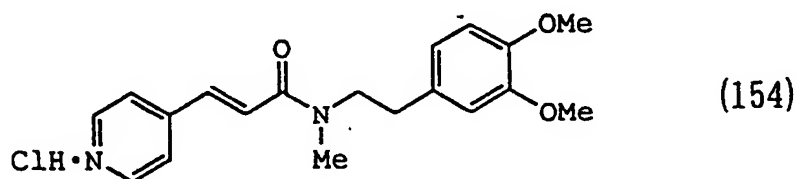


性状: mp 172-174°C (メタノール-エーテル)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 2.79 (2H, t, J=7.0Hz), 3.00 (3H, s), 3.66-3.72 (8H, m), 6.70-6.83 (3H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.94-8.02 (1H, m), 8.61-8.64 (1H, m)

実施例 154

化合物 154

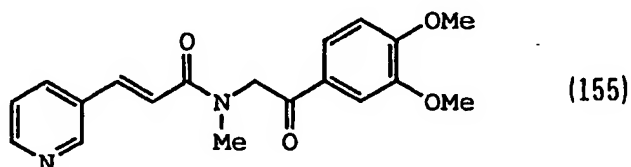


性状: mp 192-195°C (メタノール-エーテル)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 2.78 (2H, t, J=7.0Hz), 3.01 (3H, s), 3.65-3.71 (8H, m), 6.69-6.80 (3H, m), 7.29 (2H, m), 7.86-7.90 (2H, m), 8.70-8.73 (2H, m)

実施例 155

(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 155) の合成



3',4'-ジメトキシアセトフェノン 14.65g (81mmol) にエーテル 250ml 及びクロロホルム 100ml を加え氷冷下撹拌した。クロロホルム 22ml に臭素 4.1ml を溶解し、反応混合物に 1 時間かけて滴下した。反応混合物を 1 時間室温で撹拌した後、反応混合物を水、飽和重曹水、水の順に洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチル=30：1）にて精製し、2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル) エタノン 14.90g (71%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=2Hz), 7.62 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz)

イソプロパノール 200ml に 40%メチルアミン水溶液 133ml を加え氷冷下撹拌した。イソプロパノール 10ml 及びジクロロメタン 10ml に 2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル) エタノン 8.47g (33mmol) を溶解し、反応混合物に 1 時間かけて滴下した。滴下終了後 15 分氷冷下で撹拌した。反応混合物の溶媒を室温で減圧留去し、析出した結晶を濾取して 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルアミノ) エタノン・臭化水素酸塩 6.36g (67%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄) δ: 2.81 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz), 7.64 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz)

トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 1.44g (9.65mmol) にジクロロメタン 50ml 及びトリエチルアミン 2.69ml (19.30mmol) を順に加え 10 分間撹拌した。次に、ピバロイルクロリド 1.18ml (9.65mmol) を加え 13 分間撹拌した。1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルアミノ) エタノン・臭化水素酸塩 2.79g (9.65mmol) をジクロロメタン 4ml 及びトリエチルアミン 1.34ml (9.65mmol) に溶解後、反応混合物に添加し室温で 30 分撹拌した。反応混合物を水、飽和重曹水で洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシ

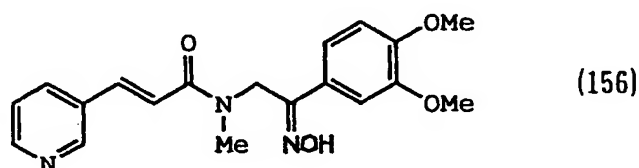
リカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）にて精製し粗生成物を得た。粗生成物はジクロロメタン／メタノール／ヘキサンより再結晶して標題化合物 1.84g (5.41mmol, 56%)を得た。

性状：mp 193-194℃（ジクロロメタン／メタノール／ヘキサン）

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 2.95 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.97 (2H, br), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.26 (1H, br), 7.34 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.48 (1H, d, J=15Hz), 7.51 (1H, d, J=2Hz), 7.65 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 8.01 (1H, m), 8.49-8.52 (1H, m), 8.79 (1H, m)

実施例 156

(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(ヒドロキシイミノ)エチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド（化合物 156）の合成



(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 165mg (0.5mmol)に酢酸3mlを加え、-20℃に放置した。酢酸が凝固した後、氷水冷下50%ヒドロキシルアミン水溶液 0.62ml (10mmol)を加えて同温で反応させた。室温に戻し更に22時間反応させた後、水 10ml及び酢酸エチル10mlを加えて酢酸エチル10mlで3回抽出した。有機層を水 40ml、飽和食塩水40mlで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム10gで乾燥した。乾燥剤を除去し、濾液を濃縮した。得られた乾固物をシリカゲル20gを用いてカラムクロマトにより精製した（溶離液；ジクロロメタン：メタノール＝100：3.5）。精製後、酢酸エチル5ml及びn-ヘキサン15mlから再結晶した。標題化合物が91mg（収率51%）得られた。

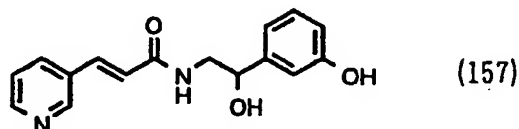
性状：mp 172-173℃（酢酸エチル-ヘキサン）

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100℃) δ: 11.2 (1H, brs), 8.78-8.88 (1H, d), 8.50-8.53 (1H, dd, J₁=1.4 Hz, J₂=5.4Hz), 8.00-8.04 (1H, d, J=1.88Hz), 7.42-7.50 (1H, d), 7.33-7.40 (1H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.18, 7.19 (1H, d,

4.4Hz), 6.89-6.93 (1H, d), 4.82 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.72 (3H, s),
2.91 (3H, s)

実施例 157

(E)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 157) の合成



トランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 5.96g (40mmol) 及びトリエチルアミン 5.6ml (40mmol) のジクロロメタン 80ml 溶液にピバロイルクロリド 5.17ml (1.05 eq.) を加え、室温で 10 分間攪拌した後、塩酸 dl- α -アミノメチル-3-ヒドロキシベンジルアルコール 7.58g (40mmol) 及びトリエチルアミン 11.1ml (80mmol) のジクロロメタン 80ml 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した結晶を集めることにより、標題化合物を 7.51g (66%) 得た。

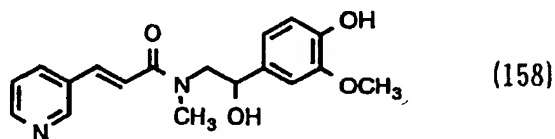
性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.10-3.30 (1H, m), 3.31-3.55 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 5.50 (1H, d, J=4.3Hz), 6.62-6.67 (1H, m), 6.75-6.88 (3H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.24 (1H, t, 5.7Hz), 8.53-8.57 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=1.9Hz), 9.33 (1H, s)

実施例 158

(E)-N-[2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 158) の合成

実施例 157 に準じた方法により標題化合物を得た。

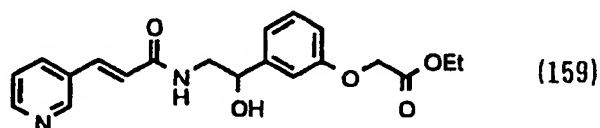


性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 150°C) δ : 3.00 (3H, s), 3.47-3.70 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.66-4.91 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.25-7.42 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.79-8.02 (2H, m), 8.49 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

実施例 159

[3-[1-ヒドロキシ-2-[(E)-3-(3-ピリジル)アクリロイルアミノ]エチル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物 159) の合成



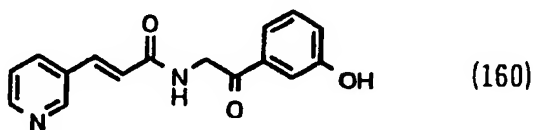
(E)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 5.68g (20mmol) 及びクロロ酢酸エチル 5.2ml (48mmol) をジメチルホルムアミド 60ml に溶解し、炭酸カリウム 8.28g (60mmol) を加え、 50°C で 7 時間攪拌した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:ヘキサン:メタノール=20:2:1) で精製後、減圧乾燥し、標題化合物を 3.80g (51%) 得た。

性状: アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.31-3.51 (1H, m), 3.68-3.88 (1H, m), 4.22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 4.78-4.92 (1H, m), 5.04 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 6.71-6.83 (1H, m), 6.93-7.04 (2H, m), 7.06-7.28 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 7.62-7.95 (1H, m), 8.44 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

実施例 160

(E)-N-(3-ヒドロキシフェナシル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物 160) の合成



(E)-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシアリル]-3-(3-ピリジル)-2-プロパン酸アミド 568g (2mmol) のジメチルホルムアミド 4ml 溶液に氷冷下、ニクロム酸ピリジニウム 1.28g (1.7eq.) を加えた後、室温で 10 時間攪拌し、水 4ml を加えた。タール状成分をセライト上でろ去し、ろ液に水 4ml を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をエタノール中で固化させ、標題化合物を 171mg (30%) 得た。

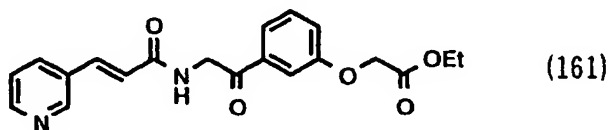
性状：固体

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 4.73 (2H, d, J=6Hz), 6.95 (1H, d, J=16Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.33-7.55 (5H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.42-8.59 (2H, m), 8.79-8.80 (1H, m), 9.88 (1H, s)

実施例 161

実施例 160 に準じた方法により化合物 161 を得た。

化合物 161



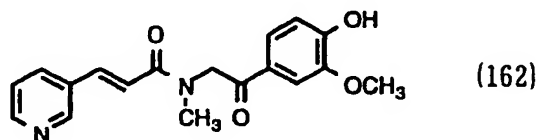
性状：固体

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 4.29 (2H, q, J=7.1Hz), 4.70 (2H, s), 4.89 (2H, d, J=4.3Hz), 6.65 (1H, d, J=15.7Hz), 6.75-6.90 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=7.9, 4.8Hz), 7.41-7.49 (1H, m), 7.52-7.54 (1H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=15.7Hz), 7.81-7.87 (1H, m), 8.60 (1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 8.78 (1H, d, J=1.9Hz)

実施例 162

(E)-N-メチル-N-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3-(3-ピリジル)-2-ブ

ロベン酸アミド (化合物 162) の合成



(E)-N-[2- ヒドロキシ-2-(3-メトキシ-4- ヒドロキシフェニル) エチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド 656mg (2mmol) のジオキサン12ml溶液にアルゴン雰囲気下で、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン 468mg (2mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。析出した結晶をろ去した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1) で精製後、減圧乾燥し、標題化合物を362mg (56%) 得た。

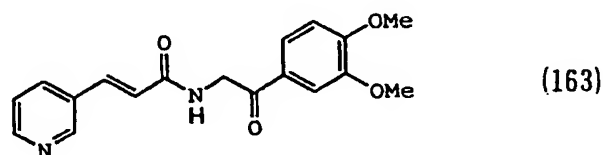
性状: アモルファス

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ: 3.13 (3H, brs), 3.88 (3H, s), 4.97 (2H, brs), 6.87-6.99 (1H, m), 7.04-7.62 (5H, m), 7.93-8.17 (1H, m), 8.43-8.64 (1H, m), 8.70-8.95 (1H, m), 9.59 (1H, brs)

実施例 163

実施例 155 に準じた方法により化合物 163 を得た。

化合物 163

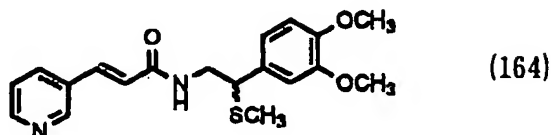


性状: 固体

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.88 (2H, d, J=4.2Hz), 6.66 (1H, d, J=15.7Hz), 6.90 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.9, 4.8Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=15.9Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0Hz), 7.83-7.85 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J=4.8, 1.4Hz), 8.78 (1H, d, J=1.8Hz)

実施例 164

(E)-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)エチル]-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸アミド (化合物164) の合成



メタンチオールナトリウム 0.62g (8.8mmol) のメタノール 20ml 溶液にトランス-3,4-ジメトキシ-β-ニトロスチレン 1.42g (8mmol) を加え、室温で5 分間攪拌し、酢酸0.46mlを加え、更に5 分間攪拌した。メタノールを減圧下、半量まで濃縮した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を集めて水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) で分離精製し、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ) ニトロエタン 1.24g (60%) 得た。

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ) ニトロエタン1.22g (4.8mmol) のテトラヒドロフラン 20ml 溶液をアルゴン雰囲気下、氷冷攪拌中の水素化リチウムアルミニウム0.47g のテトラヒドロフラン 10ml 溶液に滴下した。室温で30 分間攪拌後、反応混合物に氷冷攪拌下、水 0.47ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 0.47g、水 1.14ml を順次滴下した。少量の炭酸カリウムを加え、数分間攪拌した後、無機塩類を濾別し、テトラヒドロフランで洗浄後、濾液を減圧下濃縮、乾燥し、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ) エチルアミン粗油状物を 0.98g得た。

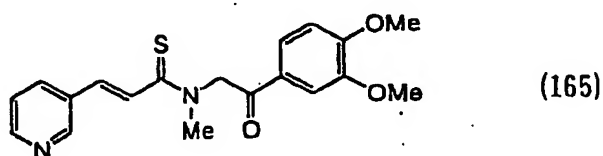
この2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ) エチルアミン粗油状物 0.96g とトランス-3-(3-ピリジル) アクリル酸 0.63g (4.2mmol) のジメチルホルムアミド 10ml 溶液に氷冷下、ジエチルリン酸シアニド 0.69ml、トリエチルアミン 1.17ml を順次加え、氷冷下10分間攪拌した。反応液に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を集め、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：クロロホルム：エタノール=8:2:1) で精製し、標題化合物を 788mg (47%) 得た。

性状：アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (3H, s), 3.64-3.99 (3H, m), 3.87 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.06-6.30 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.74-6.97 (3H, m), 7.29 (1H, dd, $J=8.0, 4.8\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.70-7.86 (1H, m), 8.55 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

実施例 165

(E)-N-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-N-メチル-3-(3-ピリジル)-2-プロペン酸チオアミド (化合物 165) の合成



実施例 155 で得られた化合物 390 mg にローソン試薬 300 mg 及び無水トルエン 20 ml を加え、アルゴン気流下還流した。4 時間後、酢酸エチル 30 ml 及び水 30 ml を加え、酢酸エチル相を分取し、水相から更に酢酸エチル 20 ml で 2 回抽出した。酢酸エチル相をあわせ、水 50 ml、飽和食塩水 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 1000 : 15) にて精製し、標題化合物 61 mg (14%) を得た。

性状：固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.53 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.63-7.82 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.49-8.67 (3H, m), 8.80 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

実施例 166

抗GBM腎炎マウスにおける尿蛋白、血清コレステロール、血中尿素窒素及び血清クレアチニンに対する本発明の化合物の効果

BALB/c系マウス（5週齢、日本チャールスリバー社から購入）を約1週間検疫馴化させ、実験に供した。実験には平均体重と標準偏差がほぼ同じになるように数群に群分けした。マウス抗GBM（Glomerular basement membrane；系球体基底膜）腎炎は、ウサギγグロブリン1mgで免疫後、5日目に抗マウスGBMウサギ血清を静脈注射することにより惹起した。各薬物は抗GBM血清静注とほぼ同時に経口ゾンデにて強制経口投与した。静注後5日目と10日目にプラスチック採尿ケージで採尿し、尿蛋白を測定した（大塚トネインTP2）。11日目に頸動脈切断により採血し、東芝TBA-380自動分析装置にて血清コレステロール（S-Ch）、血中尿素窒素（BUN）及び血清クレアチニン（S-Cr）を測定した。結果を表1に示す。

表1 (1)

化合物 番 号	尿 蛋 白		血 清 パ ラ メ ー タ ー			総合 評価
	5日	10日	S-Ch	BUN	S-Cr	
2	+	+++	-	-	+	13
6	++	+++	+	-	-	16
8	-	++	-	-	-	6
9	+	++	+	+	+	12
12	-	+	+	+	+++	8
13	+	+++	-	+	+	13
14	-	+	+	+	-	7
15	+	+	+	+	+	11
18	+	++	++	++	-	13
20	++	+	+	+	++	13
21	++	-	+	+	++	9
25	+	++	+++	+	+	13
29	++	++	++	+	+	16
33	++	++	++	-	+	7
38	++	+++	++	+	+	19
39	++	+++	++	++	++	21
41	+	-	+++	-	++	8
42	+	+	-	+	++	9
45	++	+	+	-	-	10
49	-	+	+	+	++	7
50	++	+++	+++	-	-	18
52	+	+	+	+	++	10
53	-	+	-	-	+++	6
55	+	+++	+++	++	-	17
62	-	+++	+++	++	+	14
70	++	+++	+++	++	++	22
71	+	+++	-	++	++	17
73	+++	+++	+++	+	-	22
75	++	+++	++	+	+	19
81	+++	+++	+++	+++	++	26
84	+++	+++	++	+++	-	23
85	+++	+++	++	+	-	21

表1 (2)

化合物 番 号	尿 蛋 白		血 清 パ ラ メ ー タ ー			総合 評価
	5日	10日	S-Ch	BUN	S-Cr	
87	+++	+	++	+++	++	19
89	++	++	++	+	-	15
90	++	+++	-	+	+	17
91	+	+++	++	-	-	14
93	-	-	++	+++	+++	8
95	+	+	+	++	-	9
99	+++	+++	-	+	++	21
100	-	+	+	+	+	6
101	-	++	-	-	++	8
102	+	++	-	-	-	9
114	+++	+++	+++	++	+	24
115	-	+	++	++	+++	10
116	+	+	+	++	+	10
127	+++	++	++	-	-	17
133	+	+	+	+	+	9
135	-	+	+	+	+	6
140	+	++	++	++	+	14
155	++++	++++	+++	+	-	28
156	+	+	+	-	-	7
158	+	+	+	-	-	7
159	++	+	+	-	-	10
160	+++	+	++	-	-	14
161	++	+	+	-	-	10
162	+++	+	+	-	-	13
165	+++	+++	+++	+	-	22

- ; 有効性なし

+ ; 抑制傾向

++ ; 有意に改善 ($p < 0.05$)

+++ ; 有意に改善 ($p < 0.01$)

++++ ; 有意に改善 ($p < 0.001$)

総合評価 = $3 \times (\text{尿蛋白の+数}) + \text{血清パラメーターの+数}$

実施例 167

BALB/c系雄性マウスを1週間飼育室で馴化後実験に供した。腎炎はウサギγ-グロブリンをフロイントの完全アジュバントと共に乳化したものを1.0 mg/マウスの用量で背部皮下に注射し、その5日後(0日目)に抗マウスGBMウサギ血清を0.1 ml/マウスの用量で静脈注射することにより惹起した。抗血清注射1日後に異なる径の篩にかけて糸球体を単離し、2回洗浄後、各薬物の 10^{-6} Mを、対照群では溶媒をそれぞれ添加し、RPMI-1640無血清培地にて48時間培養した。活性型TGF-β1の産生量は、48時間培養後の上清をそのままELISA法によって測定することにより求めた。また、上清を塩酸処理後、水酸化ナトリウムでpHを戻し、ELISA法でその上清中の総TGF-β1産生量を測定した。また、培地中のタンパク濃度を測定し糸球体タンパク濃度とした。抑制率は、下記式によって求めた。その結果を表2及び表3に示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = 100 \times (\text{対照群値} - \text{サンプル値}) / \text{対照群値}$$

表 2

化合物 番 号	活性型TGF-β1 産生抑制率 (%)
73	78
81	58
84	40
148	45

表 3

化合物 番 号	総TGF- β 1 産生抑制率 (%)
2	56.7
12	37.8
29	32.6
33	49.8
49	59.0
51	56.8
55	75.7
62	31.9
73	84.0
84	85.0
120	56.9
135	47.1
149	35.9
151	19.1
148	78.3
153	31.0
154	53.4

実施例168

本発明の化合物のIgA腎症マウスの糸球体TGF- β 1発現に対する効果
方法

ddY系雄性マウス9週齢を1群5匹で用いた。マウスを0週目に片腎摘除し1週後からカーボンを静脈注射した(1回/週、計3回)。実験1ではカーボン静注の最終日から投与を開始し、実験2ではカーボン静注後10週間放置した後から投与を開始した。両実験とも5週間の投与期間終了後、腎を摘出し、メタカルン固定後、パラフィン包埋した。薄切した切片についてTGF- β 1抗体を用いて酵素抗体法によりTGF- β 1陽性領域として染色した。

染色性の評価はkagamiらの方法(Kagami S., Border WA., Ruslahti E., Noble B.: Coordinated expression of β integrins and transforming growth factor- β induced matrix proteins in glomerulonephritis. Lab Invest 1993, 69, 68-76)に準じて行い、染色スコア(Index)として表した。結果を表4に示す。

表 4

グループ		実験 1 (Index)	実験 2 (Index)
対 照		0.20±0.02	0.41±0.04
化合物99	0.1mg/kg	0.17±0.04 (15)	0.29±0.04 (29)
	0.5mg/kg	0.13±0.03 (35)	
	2.0mg/kg	0.11±0.03 (45)	0.18±0.05 (56) *

平均±S.E.で示した。

* : $P < 0.05$ vs control, () : % inhibition

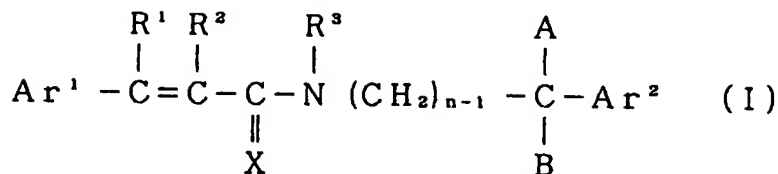
化合物99は、実験1ではTGF- β 1発現に対して抑制傾向を示したが、実験2では有意にindexの増加を抑制した。化合物99はin vivoにおいてTGF- β 1の産生阻害作用を有することが確認できた。

産業上の利用の可能性

本発明によれば、ピリジルアクリル酸アミド誘導体を有効成分とする腎炎治療剤及びTGF- β 阻害剤、並びに腎炎治療剤及びTGF- β 阻害剤として有用な新規ピリジルアクリル酸アミド誘導体を提供することができる。

請 求 の 範 囲

1. 次式 (I) :



〔式中、 Ar^1 は置換又は非置換のピリジル基を表し、 Ar^2 は置換又は非置換のフェニル基を表し、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基又はアリール基を表し、 R^2 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基、シアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基を表し、 R^3 は水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基を表し、 X は酸素原子又は硫黄原子を表し、 A 及び B は、同一又は異なり、それぞれ水素原子、水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は C_{1-6} -アルキルチオ基を表すか、共同してオキシ基、チオキシ基、

次式： $=\text{N}-\text{Y}$

(式中、 Y はジ(C_{1-6} -アルキル)アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又は C_{1-6} -アルコキシ基を表す。)

で示される基又は

次式： $-\text{Z}^1 - \text{M} - \text{Z}^2 -$

(式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又は C_{1-6} -アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、 M は鎖員2~4のアルキレン基又は1, 2-フェニレン基を表す。)

で示される基を表し、また、 A が水酸基で、 B が1- C_{1-6} -アルキル-イミダゾール-2-イル基であってもよく、 n は1~3の整数を表す。]

で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腎炎治療剤。

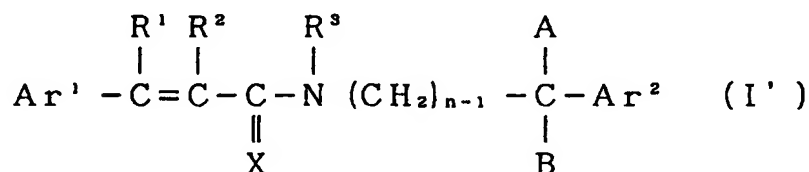
2. 前記式 (I) において、 Ar^1 がハロゲン原子、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基及び C_{1-6} -アルコキシカルボニル基から選ばれる少なくとも1つで置換されたピリジル基である請求の範囲第1項記載の腎炎治療剤。

3. 前記式 (I) において、 Ar^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されていて
もよいアミノ基、置換されていてよい C_{1-6} -アルコキシ基、 C_{2-6} -アル
ケニル-オキシ基、アリールオキシ基、置換されていてよい C_{1-6} -アルキル
基、アリール基、 C_{1-6} -アルキルチオ基、カルボキシル基、 C_{1-6} -アルコキ
シーカルボニル基、スルファモイル基及び基- $\text{O}-\text{CO}-\text{R}^4$ (ここで、 R^4 は
 C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は置換されていて
よいアミノ基を表す。) から選ばれる少なくとも1つで置換されたフェニル基で
ある請求の範囲第1項記載の腎炎治療剤。

4. 前記式 (I) で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する TGF- β 阻害剤。

5. 肝硬変、線維症、腎炎、慢性腎不全、糖尿病性腎症及び網膜症から選ばれる TGF- β が関与する疾患の治療剤である請求の範囲第4項記載の TGF- β 阻害剤。

6. 次式 (I') :



〔式中、 Ar^1 は置換又は非置換のピリジル基を表し、 Ar^2 は置換又は非置換のフェニル基を表し、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基又はアリール基を表し、 R^2 は水素原子、 C_{1-6} -アルキル基、シアノ基又は C_{1-6} -アルコキシカルボニル基を表し、 R^3 は水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基を表し、 X は酸素原子又は硫黄原子を表し、 A 及び B は、同一又は異なり、それぞれ水素原子、水酸基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は C_{1-6} -アルキルチオ基を表すか、共同してオキシ基、チオキシ基、

次式： $=N-Y$

(式中、Yはジ(C₁₋₆-アルキル)アミノ基、水酸基、アラルキルオキシ基又はC₁₋₆-アルコキシ基を表す。)

で示される基又は

次式: $-Z^1-M-Z^2-$

(式中、 Z^1 及び Z^2 は、同一又は異なり、それぞれ酸素原子、硫黄原子又は C_{1-6} -アルキル基で置換されていてもよいイミノ基を表し、Mは鎖員2~4のアルキレン基又は1, 2-フェニレン基を表す。)

で示される基を表し、また、Aが水酸基で、Bが1- C_{1-6} -アルキル-イミダゾール-2-イル基であってもよく、nは1~3の整数を表す。]

で示されるピリジルアクリル酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩(但し、前記式(I')において、 Ar^1 が3-ピリジル基であり、 Ar^2 が3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基であり、 R^1 、 R^2 及び R^3 がいずれも水素原子であり、Xが酸素原子であり、A及びBがいずれも水素原子であり、nが1である化合物及びその塩を除く。))。

7. 前記式(I')において、 Ar^1 がハロゲン原子、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基及び C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基から選ばれる少なくとも1つで置換されたピリジル基である請求の範囲第6項記載の化合物。

8. 前記式(I')において、 Ar^2 がハロゲン原子、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい C_{1-6} -アルコキシ基、 C_{2-6} -アルケニル-オキシ基、アリールオキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルキルチオ基、カルボキシル基、 C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基、スルファモイル基及び基-O-CO- R^4 (ここで、 R^4 は C_{1-6} -アルキル基、アリール基、 C_{1-6} -アルコキシ基又は置換されていてもよいアミノ基を表す。)から選ばれる少なくとも1つで置換されたフェニル基である請求の範囲第6項記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D213/57, C07D213/56, C07D213/61, C07D213/80, C07D213/66,
C07D213/59, C07D401/12, A61K31/535, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D213/00-80, C07D401/00-12, A61K31/00-535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/24896, A2 (UNILEVER PLC.), 21 September, 1995 (21. 09. 95), Refer to full text & EP, 750498, A1 & JP, 9510228, A	1-8
A	WO, 94/26303, A1 (NEORX CORP.), 24 November, 1994 (24. 11. 94), Refer to full text & US, 5472985, A & EP, 710116, A1 & JP, 8510451, A	1-8
A	JP, 8-333249, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 December, 1996 (17. 12. 96), Refer to full text (Family: none)	1-8
A	JP, 8-92191, A (Terumo Corp.), 9 April, 1996 (09. 04. 96), Refer to full text (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
5 October, 1998 (05. 10. 98)

Date of mailing of the international search report
13 October, 1998 (13. 10. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03312

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/13264 (Terumo Corp.), 18 May, 1995 (18. 05. 95), Refer to full text & JP, 7-278086, A.	1-8
A	BORDER W.A., NOBLE N.A., KETTLER M., TGF-beta:a cytokine mediator of glomerulosclerosis and a target for therapeutic intervention. Kidney Int. Supl. Vol. 49, s59-61 (1995)	1-8
A	KOBAYASHI S., YAMAMOTO T., The molecular biologic study of the expression of thrombospondin in vascular smooth muscle cells and mesangial cells: J. Diabetet. Complications, Vol. 5, No. 2-3, p.121-123 (1991)	1-8

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D213/57, C07D213/56, C07D213/61, C07D213/80, C07D213/66, C07D213/59, C07D401/12, A61K31/535, A61K31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D213/00-80, C07D401/00-12, A61K31/00-535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/24896, A2 (UNILEVER PLC) 21. 9月. 1995 (21. 09. 95) 全文を参照。 &EP, 750498, A1 &JP, 9510228, A	1-8
A	WO, 94/26303, A1 (NEORX CORP) 24. 11月. 1994 (24. 11. 94) 全文を参照。 &US, 5472985, A &EP, 710116, A1 &JP, 8510451, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 10. 98

国際調査報告の発送日

13.10.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4 C

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-333249, A(小野薬品工業株式会社) 17. 12月. 1996(17. 12. 96) 全文を参照。 (ファミリーなし。)	1-8
A	JP, 8-92191, A(テルモ株式会社) 9. 4月. 1996(09. 04. 96) 全文を参照。 (ファミリーなし。)	1-8
A	WO, 95/13264(テルモ株式会社) 18. 5月. 1995(18. 05. 95) 全文を参照。 &JP, 7-278086, A	1-8
A	BORDER W. A., NOBLE N. A., KETTLER M., TGF-beta:a cytokine mediator of glomerulosclerosis and a target for therapeutic intervention. Kidney Int. Supl. Vol. 49, s59-61(1995)	1-8
A	KOBAYASHI S., YAMAMOTO T., The molecular biologic study of the expression of thrombospondin in vascular smooth muscle cells and mesangial cells. J. Diabetet. Complications, Vol. 5, No. 2-3, p. 121-123(1991)	1-8